This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

Usage guidelines

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.
+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.
+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.
+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

About Google Book Search

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

+ *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.

+ *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.

+ *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.

+ *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse `http://books.google.com`

Harvard Medical School
Library

Gift of

Harvard Medical School

Bibliothèque de Harvard Med School
Labor. Exper. Pharmakol.
Hommage de l'auteur

TRAVAUX DU LABORATOIRE

DE

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

DE

L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

DIRIGÉ PAR

J.-L. PREVOST
PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE

Avec la collaboration du Docteur P. BINET, privat-docent
Assistant du Laboratoire.

II

ANNÉES 1894-1895

GENÈVE
GEORG & Cie, LIBRAIRES-ÉDITEURS
Librairie de l'Université
1896

Genève. — Impr. Rey & Malavallon.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1894.

RECHERCHES

SUR LES

VARIATIONS DE QUELQUES PIGMENTS URINAIRES[1]

Par le Dr Paul BINET

Privat-docent à l'Université de Genève,

La coloration de l'urine normale est d'un jaune ambré dont l'intensité varie selon le moment de la journée. Émise après le repas, elle est d'une nuance plus claire; celle de la nuit au contraire est assez vivement colorée. Le degré de concentration joue un rôle important; les urines abondantes à la suite de libations sont infiniment plus pâles que les urines rares rendues après un régime sec ou de fortes sudations.

La réaction modifie la teinte; les urines acides sont d'un jaune rougeâtre; les alcalines d'un jaune à reflet verdâtre, un peu dichroïque. Ce dichroïsme s'accentue dans les urines ammoniacales. Après l'usage de certains médicaments tels que la rhubarbe et la santonine, l'urine acide reste jaune, mais elle rougit quand elle devient alcaline.

A l'état pathologique la coloration varie. Tantôt on observe des urines plus pâles qu'à l'état normal comme dans les états cachectiques où les pigments sont formés en moins grande quantité et dans les polyuries où ils sont dilués dans une plus

[1] Les matériaux cliniques proviennent pour la plupart de la Maison des nfants malades et les recherches ont été faites dans le laboratoire de thérapeutique de la Faculté de médecine de Genève.

forte proportion de liquide. Tantôt on rencontre au contraire des urines plus foncées; les unes auront une teinte de plus en plus rouge, comme dans l'état fébrile ou en dehors de toute pyrexie dans certains troubles des fonctions hépatiques; les autres prendront une teinte plus ou moins brune, surtout s'il s'y joint des pigments anormaux tels que ceux de la bile ou du sang.

Pour déterminer la nuance de l'urine, on se sert avec avantage du tableau de Neubauer et Vogel [1], qui reproduit neuf teintes principales. Les trois premières vont du jaune très pâle au jaune foncé; les trois suivantes du jaune rougeâtre au jaune sanguin; les trois dernières du brun clair au noir. On compare la couleur de l'urine vue par réflexion avec les teintes du tableau et on désigne la coloration par le numéro de la teinte correspondante. Une gamme de tons un peu plus étendue aurait facilité la comparaison, mais on peut y suppléer approximativement en désignant par une fraction les teintes intermédiaires.

On a proposé encore pour apprécier l'intensité de la coloration de l'urine l'emploi de méthodes basées sur la diminution de la transparence d'une couche de plus en plus épaisse du liquide coloré. Tel est le procédé de A. Gautier [2], dans lequel on détermine quelle hauteur il faut atteindre avec l'urine dans un tube gradué pour que l'œil regardant selon la longueur de ce tube ne distingue plus la différence d'un papier à deux teintes placé à l'autre extrémité.

La coloration de l'urine peut s'accentuer à l'air ou se développer sous l'action de divers réactifs. On désigne sous le nom général de « chromogènes » les substances incolores susceptibles de donner naissance à des pigments.

Un procédé fréquemment employé pour développer des colorations dans l'urine est l'emploi de l'acide nitrique légèrement nitreux. L'urine étant dans un verre à pied, si l'on verse doucement l'acide le long des parois, comme pour la recherche de l'albumine, on voit souvent apparaître au bout de quelques minutes des zones colorées. Avec l'urine normale on peut n'obser-

[1] Neubauer et Vogel. De l'urine et des sédiments urinaires. Trad. Gautier, p. 203.
[2] A. Gautier, Chimie appliquée à la physiologie, etc. T. II. p. 69.

ver qu'une accentuation de coloration ; souvent se montrent des zones bleues ou roses qui sont surtout en rapport avec l'indigo urinaire, une teinte acajou quand l'urobiline est très abondante. Si il y a du pigment biliaire, on obtient la réaction dite de Gmelin caractérisée par une série de zones colorées superposées dont la supérieure et la plus étendue présente une teinte verte caractéristique. Gübler avait beaucoup insisté sur l'utilité pratique de ce mode d'examen et les déductions que l'on en pouvait tirer pour la séméiologie [1].

Le perchlorure de fer peut faire naître aussi des teintes intéressantes dans l'urine. A l'état normal, une solution étendue de $Fe_2 Cl_6$ ajoutée goutte à goutte à l'urine contenue dans un tube d'essai produit d'abord un précipité de phosphates qui se redissout bientôt dans un excès ; le liquide limpide présente alors une teinte ambrée. Dans les cas rares où l'urine renfermerait le chromogène du pigment mélanique il se produit une coloration noire. Plus souvent on observera le rouge vineux qui caractérise la réaction de Gerhardt et qui est dû à la présence de dérivés acéto-acétiques, particulièrement chez quelques diabétiques ou chez les fébricitants [2]. Enfin après l'usage de plusieurs médicaments tels que les salicylates, l'antipyrine, la thalline, la kairine, on obtiendra par l'addition de $Fe_2 Cl_6$ des colorations caractéristiques.

Dans l'examen clinique sommaire de l'urine on peut donc évaluer d'abord la coloration d'après le tableau de Neubauer et Vogel ; on ferait ensuite l'épreuve de l'acide nitrique et celle du perchlorure de fer. La première renseignerait en outre sur l'existence de l'albumine et sur l'abondance des urates ; la seconde sur celle des phosphates. Enfin on pourrait compléter les premiers renseignements par un examen au spectroscope qui indiquerait la présence du pigment sanguin par les raies bien connues de l'oxyhémoglobine. Avec l'urine normale, sous une couche d'épaisseur variable, on peut souvent distinguer une raie dans le bleu verdâtre, au voisinage de F, ou avec des urines foncées une zone d'absorption couvrant le violet et le bleu et s'étendant plus ou moins sur le vert. Comme nous le verrons plus tard, ces caractères appartiennent à l'urobiline.

[1] Voir : Dagrève, *Gazette médicale de Paris*, 1875, p. 494. — Prat, *ibid.*, 1878, p. 49. — Alb. Robin, urologie clinique th. *Paris*, 1877. — Mercier, Analyses des urines, p. 108, planches. Paris 1893.

[2] Voir : P. Binet, *Rev. méd. de la Suisse rom.*, 1890, p. 577.

Les recherches faites dans le but de déterminer à quelles substances on peut attribuer la coloration de l'urine sont très nombreuses et n'ont cependant pas encore abouti à des résultats absolument définitifs.

Les premiers travaux sur ce sujet sont dus à Proust[1]; il isola un corps résineux brunâtre qu'il considéra comme un dérivé d'un pigment normal encore inconnu de l'urine. Duvernoy[2] émit l'idée que les changements de couleur de l'urine sont dus aux modifications d'un pigment hypothétique qui brunit sous l'influence des acides.

Depuis lors un grand nombre de corps ont été isolés et considérés comme pigments urinaires par ceux qui les avaient préparés : l'omichmyloxide par Scharling[3]; l'urophéine et l'uroxanthine de Heller[4], celle-ci susceptible de se transformer en uroglaucine bleue ou en urorhodine rouge; l'indican de Schünck[5], chromogène pouvant donner naissance à l'indigotine et à l'indirubine; le pigment brun de Scherer; l'urohématine de Harley[6]; l'urochrome et l'uroérythrine de Thudicum[7] pouvant se décomposer en uropittine, uromélanine et acide omicholique; le pigment ferrugineux fixé aux urates de Kunkel[8]; l'uroroséine de Nencki et Sieber[9]; les pigments de Masson[10]; l'urobiline de Jaffé[11] que Maly identifia avec l'hydrobilirubine et dont Mac Munn décrivit plusieurs variétés; l'uromélanine de Plosz[12]; le pigment brun ferrugineux de Giacosa[13], etc.

Rappelons enfin le pigment mélanique qui n'apparaît que dans des conditions pathologiques exceptionnelles — on le trouve surtout, mais non constamment ni exclusivement, chez les sujets porteurs de tumeurs mélaniques (Mörner, Jaksch[14]) — les

[1] Proust. *Annales de chimie*. Ancienne série. Vol. XXXVI.
[2] Duvernoy. Untersuch. über mensch. Urin. Stuttgart. 1835.
[3] Scharling. *Ann. der Chemie*. XIII.
[4] Heller. In *Haller's Archiv*. Neue folge. I, p. 3. 1852.
[5] Schunck. *Philos. Magaz*. (4). XIV. p. 288 et *Chemisch. Centralb*. 1857.
[6] Harley. De l'urine, etc., trad. Hayn. Paris.
[7] Thudichum. *Brit. med. Journ*. 5 nov. 1864, et Rabuteau, *Gaz. méd. de Paris*, 1875, p. 337.
[8] Kunkel. *Berichte des phys. med. Gessellsch*. in Wurzburg 1881.
[9] Nencki et Sieber. *Journ. f. prakt. Chem*. XXVI. p. 333.
[10] Masson. *Revue internationale*, 1879, p. 86.
[11] Jaffé. *Arch. f. path. Anat*., XLVII, p. 405.
[12] Plosz. *Zeitschr. f. phys. Chem*. VI. p. 504 et VIII. p. 85 et Udranski, *Orvosi Hetilap*. 1882.
[13] Giacosa. *Ann. di chim. e farmac*. Ser. IV. Vol. 3. p. 201.
[14] Mörner. *Zeitschr, f. phys. Chem*. Bd. XI. p. 66. — Jaksch, *ibid*. XIII. p. 385. — Hoppe-Seyler, *ibid*. XV. p. 179.

pigments biliaires, ceux du sang qui passent, plus ou moins modifiés, dans l'urine dans certaines conditions, mais qui ne peuvent être considérés comme des pigments urinaires proprement dits.

On peut établir parmi tous ces corps signalés comme pigments urinaires trois groupes principaux.

Dans un premier groupe se rangent des pigments bleus ou rouges qui apparaissent sous l'influence d'agents oxydants et qui se rattachent à l'indigo urinaire.

Un second groupe comprend l'urobiline et ses variétés. Ces corps se caractérisent par la fluorescence verte qu'ils donnent avec une solution ammoniacale de chlorure de zinc et par la présence d'une raie au voisinage de F à l'examen spectroscopique.

Enfin dans un dernier groupe viendraient un grand nombre de substances mal déterminées, constituant souvent des mélanges, et qui pourraient bien d'après Udransky [1] devoir leur origine à l'emploi même des réactifs. Plusieurs d'entre eux, selon cet auteur, résulteraient en particulier de l'action des acides forts sur les hydrates de carbone et se rattacheraient aux dérivés humiques.

Dans ce travail, j'ai recherché les variations de ces trois groupes de pigments dans diverses urines pathologiques, plus particulièrement dans les maladies infectieuses de l'enfant. J'ai souvent aussi essayé d'apprécier les relations qui pouvaient exister entre l'abondance de ces pigments et la coloration des urines ainsi qu'avec les résultats de l'examen clinique fait au moyen de l'acide nitrique dans un verre à expérience

1er groupe. Indigo urinaire.

La matière colorante bleue ne se montre que dans des cas exceptionnels dans l'urine au moment de son émission ; rarement aussi, elle se dépose comme sédiment soit sur les parois du vase, soit à la surface du liquide abandonné à l'air. On connaît quelques cas de calculs formés en grande partie par cette substance.

[1] Udransky. *Zeitschr. f. phys. Chem.* XI. p. 537 et XII. p. 33.

Le pigment bleu des urines a été décrit d'abord par Braconnot sous le nom de cyanourine. Gubler, puis Schunck, reconnurent son identité avec l'indigo. Le plus habituellement il existe dans l'urine à l'état d'un chromogène qui lui donne naissance sous l'influence des agents d'oxydation.

La nature de ce chromogène a longtemps exercé la sagacité des chimistes.

Heller [1] avait désigné sous le nom d'uroxanthine une matière colorante jaune au dépens de laquelle pouvaient se former sous l'influence des acides un pigment bleu, l'uroglaucine, et un rouge, l'urorhodine.

Schunck [2] émit une théorie qui fut pendant longtemps adoptée. Il considéra ce chromogène comme un glucoside analogue à celui qui existe dans les plantes indigofères et lui donna le nom d'indican.

D'après Schunck, l'indican, sous l'influence des acides, des ferments ou au contact de l'air, se dédoublait en uroglaucine ou bleu d'indigo, en indirubine rouge et en un corps sucré l'indiglucine. Il se formait en outre de la leucine et des acides gras.

Hoppe-Seyler montra que la théorie de Schunck est inexacte, car l'indican urinaire est beaucoup plus stable que celui des plantes ; Jaffé découvrit ses relations avec l'indol. Plus récemment les travaux de Baumann et Brieger [3] ont montré que le chromogène de l'indigo urinaire n'est pas l'indican, mais bien un éther sulfurique de l'indol et qu'il existe dans l'urine à l'état d'indoxyle sulfate de potasse. Depuis lors, Schmiedeberg [4], Hoppe-Seyler [5], ont reconnu qu'une partie de l'indoxyle forme également éther avec l'acide glycuronique.

Les importants travaux de Bayer [6], sur le groupe de l'indigo ont fixé la question au point de vue chimique, ceux de Jaffé, Baumann, Neucki, etc., l'ont résolue au point de vue physiologique [7].

[1] Heller, loc. cit.
[2] Schunck, loc. cit.
[3] Baumann et Brieger, *Zeitschr. f. phys. Chemie*, III, p. 254.
[4] Schmiedeberg, *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, XIV, p. 317.
[5] Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, VII, p. 178 et 403.
[6] Bayer, *Bericht. d. chem. Gesellsch.*, XI, 1878. — XII. — XIII. — XIV. — XV. — XVI. — XVII.
[7] Voir : Masson. *Thèse de Paris*, 1874 ; — R. Niggeler, *Archiv f. experim. Path. u. Pharm.*, III., 1875, p. 67.

L'indol est donc l'origine de l'indigo urinaire. C'est un corps solide, en écailles micacées, peu soluble dans l'eau et qui exhale une odeur fécale très prononcée. Il prend naissance dans l'intestin aux dépens des matières albuminoïdes sous l'influence des ferments de la putréfaction et de l'action du suc pancréatique (Nencki [1], Hoppe-Seyler [2], Kühne, Odermatt, etc.). Cet indol pénètre par résorption dans la circulation où il est oxydé à l'état d'indoxyle. Puis, comme tous les corps phénoliques (Baumann [3]), il se combine avec l'acide sulfurique pour être éliminé par l'urine comme éther-sulfate, c'est-à-dire, dans le cas particulier, comme indoxylsulfate de potasse. Une partie s'unit également à l'acide glycuronique [4]. Ces corps constituent donc le chromogène aux dépens duquel les agents d'oxydation forment l'indigo.

En injectant l'indol sous la peau d'un animal on augmente beaucoup la richesse de l'urine en chromogène (Jaffé [5]). Puisque en dehors de tout apport artificiel, l'indol se forme dans l'intestin particulièrement sous l'influence des fermentations putrides, on peut en inférer *a priori* que toutes les fois que celles-ci augmenteront ou que les conditions de la résorption seront plus favorables, les chromogènes de l'indigo augmenteront dans l'urine.

D'après Jaffé, c'est dans l'intestin grêle surtout que prendrait naissance l'indol; c'est dans les diarrhées cholériformes que la production de l'indigo urinaire paraît s'élever au maximum. Jaffé a trouvé une proportion moyenne de 0,006 à 0,007 d'indigo par litre d'urine chez l'homme à l'état normal. L'urine des nouveau-nés ne contient pas d'indigo, car d'après Senator. il n'y a pas d'indol dans le méconium. L'urine de beaucoup d'animaux, notamment celle du cheval, est beaucoup plus riche en indigo que celle de l'homme.

A côté de l'indol, les matières fécales renferment souvent des proportions variables de scatol, corps très voisin de l'indol, dont il est l'homologue supérieur. Il paraît moins facilement résorbé que l'indol; il subit dans l'organisme des transformations

[1] Nencki, *Bericht d. Deut. chem. Gessel.*, IV., p. 408.
[2] Hoppe-Seyler, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, VII., 1883.
[3] Baumann. *Bericht d. chem. Gess.*, 1876, p. 54 et divers mémoires in *Zeitschr. f. phys. Chem.*, I à VIII.
[4] Consulter Thierfelder, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, XI.
[5] Jaffé, *Centralblatt. f. medic. Wissensch.*, 1872.

analogues et passe dans l'urine à l'état de scatoxylsulfate de potasse ou en combinaison glycuronique. Les agents d'oxydation développent aux dépens de ce chromogène une coloration rouge (Brieger [1] Mester [2]).

Les urines riches en chromogène de l'Indigo donnent souvent avec l'acide nitrique une coloration bleue, qui se manifeste sous forme de disque ou d'une zone plus ou moins étendue quand on ajoute l'acide avec précaution en le faisant couler le long des parois du verre à expérience dans lequel se trouve l'urine. Souvent aussi, apparaît dans ces circonstances une zone rosée que Harley attribuait au corps décrit par lui sous le nom d'urohématine.

Pour rechercher l'indigo, on verse 10 cc. d'urine dans un tube d'essai, on mêle un volume à peu près égal d'acide chlorhydrique et environ deux cent. cubes de chloroforme. On oxyde peu à peu avec précaution en ajoutant par gouttes une solution au $^1/_{150}$ de permanganate de potasse ou de chlorure de chaux au $^1/_{20}$. On agite ; le chloroforme s'empare de l'indigo mis en liberté et se colore en bleu ; on ajoute de la solution oxydante tant que la teinte du chloroforme augmente d'intensité (Jaffé). Dans mes recherches j'ai employé cette méthode.

Obermayer traite directement l'urine par de l'acide chlorhydrique fumant auquel on a mêlé du perchlorure de fer dans la proportion de 2 à 4 $^0/_{00}$. On a l'avantage de ne pas risquer de perdre d'indigo par excès d'oxydation.

Le chloroforme se dépose au fond du tube à l'état d'émulsion opaque. On peut éviter cela et avoir une solution limpide en déféquant préalablement l'urine avec un peu d'acétate de plomb. Mais j'ai reconnu qu'il en résulte une perte sensible.

Pour apprécier la quantité, on pourrait à l'exemple de Jaffé comparer la teinte du chloroforme avec une solution chloroformique d'indigo d'un titre connu, ou bien encore d'après la quantité de substance oxydante employée à partir du début de la coloration. Plus simplement, on se borne généralement à évaluer l'abondance relative selon l'intensité de la couleur. C'est ainsi que j'ai procédé.

[1] Brieger, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, IV., p. 414.
[2] B. Mester, *Zeitschr. f. phys. Chem.*, XII., p. 130.

En effectuant cette recherche, on remarque que le chloroforme se dépose coloré généralement en bleu pur, parfois aussi en violet tirant plus ou moins sur le pourpre, rarement aussi en rouge. D'autre part, la solution acide qui surnage présente le plus habituellement une teinte rosée qui peut devenir assez foncée.

On se trouve donc en présence d'un pigment bleu, l'indigotine, et de pigments rouges, qui tantôt sont enlevés par le chloroforme à la solution acide et peuvent alors se mêler au pigment bleu pour donner du violet, tantôt restent dans la solution aqueuse.

On n'est pas encore bien fixé sur la nature et l'origine de ces pigments rouges qui répondent aux corps décrits sous les noms de urrhodine par Heller, indirubine par Schunck, purpurine par Golding Bird.

D'après Brieger, Mester, ces pigments rouges résulteraient de l'oxydation des chromogènes dérivés du scatol, tandis que le pigment bleu prend naissance aux dépens de ceux de l'indol. L'urorubine de Plosz, l'urohématine de Harley, le pigment de Giacosa, l'uroroséine de Nencki et Sieber, l'uroérythrine de Heller, la purpurine de Golding Bird seraient probablement des corps identiques ou voisins, peut être des mélanges dans lesquels il faut avec Udransky tenir compte de l'action des réactifs employés et tout particulièrement de l'alcool amylique.

Rosin [1] a repris récemment cette question. Il considère comme identique à l'indigo rouge (indirubine) qui est un isomère de l'indigo bleu (indigotine), le pigment rouge que le chloroforme enlève à la solution aqueuse acide et que l'on peut purifier en le redissolvant dans l'éther. L'urrhodine de Heller, l'urorubine de Plosz et l'indirubine seraient des désignations synonymes pour un même corps, peut-être aussi le pigment rouge de Rosenbach [2]. Quant au pigment rouge qui reste dans la solution aqueuse acide et n'est pas enlevé ni par le chloroforme, ni par l'éther, sa nature reste encore controversée. Rosin met en doute l'influence des dérivés du scatol pour la formation de ce pig-

[1] Rosin. *Virch. Arch.*, CXXIII. p. 519-566, ou *Maly's Jahrb. f. Thierch.*, XXI, p. 418.
[2] Rosenbach, *Berl. klin Wochenschr.*, juin 1890.

ment et le rattache plutôt à l'uroroséine de Nencki et Sieber. Baginsky [1] a décrit dans quelques urines pathologiques un pigment rouge insoluble également dans le chloroforme et l'éther, soluble dans l'eau et l'alcool, cristallisable, présentant au spectroscope une raie d'absorption dans le vert. L'uroérythrine, l'urohématine de Harley, l'urorubrohématine de Baumstark seraient encore des corps différents.

La manière de faire la réaction pour la recherche de l'indigo fait varier les proportions relatives des deux isomères, l'indirubine et l'indigotine. Si l'on opère à chaud, l'indirubine l'emporte sur l'indigotine. J'ai constaté également, que même à froid, l'emploi d'un chlorate comme oxydant augmente l'indigo rouge ; aussi les urines de personnes ayant absorbé du chlorate de potasse qui passe dans ce liquide sont-elles assez souvent riches en indirubine.

Il a été fait un très grand nombre de travaux sur les variations de l'indigo urinaire.

A l'état normal, l'urine en renferme généralement peu; le chloroforme se dépose coloré en bleu clair ou à peine teinté. Quand les fermentations intestinales sont activées, notamment en cas de diarrhée, l'indigo bleu augmente. La teinte rouge du liquide surnageant ne suit pas nécessairement les fluctuations de l'indigo bleu; ainsi dans le cas de constipation, elle est accrue alors que l'indigo bleu est peu abondant.

L'indigo subit l'influence du régime ; il augmente en même temps que les éthers sulfuriques avec une alimentation carnée exclusive et diminue par un mélange approprié d'hydrates de carbone et surtout avec la diète lactée (Winternitz [2], Krauss [3]).

Les maladies qui ont été signalées comme s'accompagnant tout particulièrement d'une forte augmentation de l'indigo urinaire sont [4] : l'obstruction intestinale, la péritonite purulente, la tuberculose du tube digestif, les diarrhées cholériformes et

[1] Baginsky, *Arch. f. Kinderheilk.*, XIII, 1891, p. 312.
[2] Winternitz, *Zeitschr. f. phys. Chim.*, XVI, 1892, p. 460.
[3] Ern. Krauss, *Zeitschr. f. phys. Chim.*, XVIII, 1893, p. 166.
[4] Jaffé, *Virch. Arch.*, LXX, p. 72. — Senator, *Centralb. f. med. Wissensch.*, 1877, nos 20, 21, 22. — De Vries, *Dissert. Kiel*, 1877. — Henniga, *Arch. f. klin. Med.*, XXIII, p. 271 et 287. — Guttmann, *Berl. klin. Wochensch.*, 1877, no 46. — O. Rosenbach, *Wien. med. Presse*, mai et juin 1893.

surtout le choléra. On peut observer encore une augmentation dans une foule de maladies absolument disparates, dans diverses intoxications, etc., en un mot dans toutes conditions locales ou générales qui favorisent la production de l'indol en exagérant les fermentations putrides particulièrement dans l'intestin grêle ou en facilitant sa résorption. Fréquemment, mais non constamment, l'indigo urinaire suit les variations des éthers sulfuriques qui sont aussi en rapport avec les fermentations intestinales[1].

Parfois aussi le siège de la formation et de la résorption de l'indol parait être non plus l'intestin mais un foyer purulent ou putride[2].

Dans ces derniers temps, on a cherché à établir une relation entre l'indicanurie et la tuberculose chez les jeunes enfants[3]. Les recherches ultérieures ne paraissent pas confirmer cette opinion[4].

Le premier point qui se dégage de mes recherches sur les variations cliniques de l'indigo urinaire, c'est la variabilité extrême de ce pigment sous le rapport de la quantité et cela dans les conditions les plus diverses.

A l'état normal, s'il n'y a pas de troubles digestifs, la proportion d'indigo est généralement faible. Sur 18 examens d'urines normales, le chloroforme s'est coloré en bleu une fois, en bleu pâle six fois; dans sept cas il fut à peine teinté, dans trois il resta incolore. Le liquide surnageant le chloroforme présenta le plus habituellement une teinte rosée.

Le régime lacté n'a pas eu d'influence appréciable.

A l'état pathologique, au milieu des variations si grandes de l'indigo urinaire, il est difficile de dégager quelque relation constante.

Dans la diphtérie, son abondance est assez généralement en rapport avec le degré d'intensité de la maladie. En parcourant

[1] G. Hoppe-Seyler. *Zeitschr. f. phys. Chem.* XII. 1888. p. 1.

[2] Keilmann, *Semaine médicale*, Annexes p. CX. 1893.

[3] Hochsinger, *Verhandl. der VIII Versam. d. Gesellsch. f. Kinderh. in Bremen* 1890. — Kahane, *Beitrag. f. Kinderh. von Kassowitz*. Neue Folge. II. 1892.

[4] Steffen, *Beitrage aus der Kinderhospital zu Stettin*. — Voute, *Revue des maladies de l'enfance*, XI. 1893. — Mlle Djouritch, *Thèse Paris* 1893.

les tableaux publiés à la fin de ce mémoire, le lecteur verra qu'à part un très petit nombre d'exceptions, une grande quantité d'indigo bleu accompagne les formes sérieuses et au contraire une faible proportion les formes légères. La recherche de l'indigo peut donc fournir quelques indications relativement à la marche et au pronostic de la diphtérie.

Dans la fièvre typhoïde, dans la rougeole et la scarlatine, l'indigo bleu est habituellement abondant pendant la période d'état et diminue lors de la convalescence, mais bien souvent aussi, il n'en est point ainsi, même dans les cas graves. Il n'est pas toujours possible de s'expliquer la cause de ces variations, qui cependant, d'une façon générale, suivent l'état saburral des voies digestives révélé par l'examen de la langue. Dans les affections du tube digestif, embarras gastrique, ictère, diarrhées, l'indigo est ordinairement très abondant.

Dans les pneumonies et les bronchopneumonies, les pleurésies, etc., il est généralement abondant tout au moins pendant la période d'état.

Chez les malades qui suppurent, on a signalé la possibilité d'une formation et d'une résorption d'indol au niveau du foyer purulent. En fait chez ces patients qui présentent bien souvent aussi des troubles digestifs, l'urine est souvent riche en indigo.

Dans la plupart des autres maladies, les variations de l'indigo échappent à toute règle générale et paraissent être surtout en rapport avec l'état des voies digestives à un moment donné et la nature des fermentations dont celles-ci sont le siège. Cette remarque peut s'appliquer à la tuberculose qui a été incriminée dans ces derniers temps comme pouvant provoquer l'apparition de fortes quantités d'indigo dans l'urine des jeunes enfants. Enfin beaucoup d'affections non fébriles se rapprochent à cet égard des conditions normales.

Ce que nous venons de dire concerne plus spécialement l'indigo bleu. Quant à l'indigo rose, celui qui est dissout par le chloroforme, je ne l'ai rencontré que très rarement tout au moins à l'état pur et plus particulièrement, comme je l'ai fait remarquer, chez des malades qui avaient pris du chlorate de potasse.

La teinte rose de la solution sur la nature de laquelle existent encore tant de divergences est généralement faible ou nulle à l'état normal, mais elle m'a paru s'accentuer notablement sous

l'influence de la constipation. Les urines des diarrhéiques, de ceux qui présentent un état saburral des voies digestives, abandonnent au chloroforme un indigo bleu abondant; celles des constipés, de ceux qui ont de la paresse du gros intestin, laissent au contraire le chloroforme peu teinté, mais la solution surnageante devient d'un rose plus ou moins vif.

Les urines pâles des chlorotiques, des névropathes, des artério-scléreux interstitiels, des convalescents, se comportent de même et je suis tenté de croire que la constipation doit en être souvent considérée comme la cause prochaine.

Dans les maladies fébriles, on peut dire que d'une manière générale l'indigo bleu prédomine pendant la période d'état, tandis qu'à la convalescence apparaît la teinte rose de la solution.

C'est dans ces urines, le plus souvent pâles, que l'acide nitrique versé avec précaution le long des parois du verre développe la couleur rose que Harley avait rapportée à l'urohématine. Si l'urine est suffisamment riche en indigo bleu, on voit se former surtout au bout de quelques instants, une zone bleue qui peut manquer quand la quantité d'indigo est peu abondante; elle se détache plus nettement sur un fond blanc.

2me *groupe. Dérivés humiques.*

Sous le nom de « substances humiques » on désigne des corps amorphes, brunâtres, encore incomplètement caractérisés, analogues à ceux que l'on trouve dans l'humus végétal. D'après Hoppe Seyler, les dérivés humiques d'origine diverse, qu'ils proviennent des hydrates de carbone, des phénols, de l'humus, de la tourbe, des lignites, etc., ont pour propriété commune de donner, après fusion jusqu'à 200° avec un alcali caustique, de l'acide protocatéchique à côté d'acides gras volatils et d'un autre acide fixe, non azoté, dont la nature reste encore indéterminée.

Udranski[1] a reconnu que le précipité brunâtre qui prend naissance dans l'urine après ébullition prolongée avec les acides présente les propriétés des corps humiques et donne en particulier de l'acide protocatéchique si on le soumet à la fusion avec les alcalis.

[1] Udransky. *Zeitschr. f. phys. Chem.* VI 537 et XII 33.

On sait que l'urine normale renferme toujours une certaine proportion d'hydrates de carbone[1]. Or, d'après Udranski, c'est la destruction de ces substances réductrices sous l'influence des acides qui serait la principale origine des dérivés humiques. Les éthers de l'indoxyle ne paraissent avoir qu'une influence minime sur leur formation. D'autre part la présence de l'ammoniaque dans l'urine au moment où ils prennent naissance permettrait à l'azote d'entrer en combinaison et expliquerait l'apparition d'une faible proportion de corps humiques azotés.

L'analyse élémentaire de ces substances a montré à Udransky qu'elles constituent des corps semblables ou tout au moins très voisins, qu'on les retire de l'urine normale, de l'urine diabétique ou de la solution d'un mélange d'urée et de glycose. La couleur foncée de l'urine de plusieurs herbivores et particulièrement de celle du cheval est en relation avec la nourriture et serait due à la présence de dérivés humiques. La teinte que présente souvent l'urine après absorption de phénol, d'oxyphénols, de créosote, etc., reconnaîtrait la même cause.

Voici la méthode de préparation suivie par Udransky :

L'urine normale, ne renfermant ni sucre, ni albumine, est concentrée au bain-marie à une douce chaleur au $^1/_6$ de son volume. On l'additionne de 10 vol. $^0/_0$ d'acide chlorhydrique, on abandonne au frais pendant 48 heures et on sépare par filtration le dépôt d'acide urique. Cette urine est alors versée dans un grand ballon muni d'un réfrigerant vertical à reflux et chauffée à feu nu pendant 18 heures.

Pendant la seconde heure la plus grande partie de la séparation est déjà faite, mais le résultat pour être complet demande environ 18 heures. Au bout de ce temps, après refroidissement, on recueille le précipité sur un filtre, on le lave à l'eau froide et chaude, à l'alcool, à l'éther. Puis on le dissout dans une solution étendue de soude caustique et on le reprécipite par l'acide sulfurique; on répète deux ou trois fois cette opération et après un nouveau lavage on sèche le précipité dans un exsiccateur sur l'acide sulfurique. La quantité obtenue est d'environ 0,03 $^0/_0$; une faible partie reste en solution dans le filtrat.

[1] Voir P. Binet, *Rev. méd. de la Suisse rom.* 1892, p. 69.

D'après Udransky, ainsi que nous l'avons déjà rappelé au début de ce mémoire, un grand nombre de pigments retirés de l'urine à l'aide de manipulations plus ou moins compliquées et notamment après l'emploi des acides minéraux, seraient des produits artificiels, résultant d'une destruction des hydrates de carbone et qui se rattacheraient au groupe complexe des dérivés humiques. Il considère même comme une opinion très vraisemblable que cette transformation des hydrates de carbone en substances humiques commence déjà dans l'intimité de l'organisme et contribue ainsi à la coloration jaune de l'urine normale fraîche.

Toutefois des recherches ultérieures de Taniguti et Salkowski[1] ont montré que les hydrates de carbone, ne constituent pas la seule source des dérivés humiques de l'urine, car la proportion que l'on peut obtenir avec l'urine putréfiée diffère peu de celle de l'urine normale bien qne les hydrates de carbone se soient en grande partie oxydés en acides gras volatils. La composition centésimale de ces corps n'est cependant pas tout à fait la même et leur origine reste indécise.

Salkowsky[2] d'autre part avait déjà reconnu que le précipité donné par le perchlorure de fer dans l'urine normale débarrassée préalablement de ses phosphates renferme une substance organique, voisine de l'uromélanine de Thudicum et qui paraît se rattacher à la série des dérivés humiques.

Une étude des variations cliniques de ces dérivés humiques d'après la méthode d'Udransky n'était guère pratique à cause de la longue durée de l'expérience et de la quantité d'urine à employer. Sans chercher donc des résultats absolus et complets, je me suis contenté d'une approximation relative en appréciant la teinte plus ou moins foncée que prennent les urines en un temps donné par ébullition avec l'acide chlorhydrique par comparaison à celle de l'urine normale traitée de la même manière.

Je fais bouillir pendant vingt minutes, à feu modéré, dans un petit ballon un mélange de 10 cent. cubes d'urine avec 5 cent. cubes d'acide chlorhydrique concentré pur. Après refroidisse-

[1] Salkowsky, *Zeitschr. f. physiol. Chem.* XIV, p. 484 et XVII, p. 229.
[2] Salkowsky, *Pflüger's Archiv.* II., p. 354 et *Zeitschr. f. physiol Chem.*, XIV., p. 489.

ment j'ajoute au liquide noirâtre, et en agitant, de l'eau dans une éprouvette graduée jusqu'à ce que la teinte rappelle celle de la bière brune et corresponde au N° 7 de l'échelle de Neubauer et Vogel. On note de combien il faut multiplier le volume primitif de 10 cent. cubes d'urine pour obtenir cette teinte. Si, par exemple, le volume devient 50 c. c. nous noterions 5, s'il s'était élevé à 150 c. c. nous noterions 15; ce qui signifie que pour obtenir la teinte cherchée le volume de la solution a dû devenir 5 et 15 fois le volume de l'urine employée. En opérant dans les mêmes conditions on obtient des résultats parfaitement comparables.

Il s'agit maintenant de transformer cette appréciation arbitraire en données numériques par rapport à l'urine normale. Pour cela nous chercherons le chiffre obtenu généralement avec l'urine normale et il nous servira de diviseur commun. Ainsi en opérant dans les conditions que je viens d'exposer, le chiffre 5 était le plus habituel pour l'urine normale. Alors nous noterons pour la normale $^5/_5$ soit 1, $^{10}/_5$ soit 2 pour une urine marquant 10, etc. Ce qui signifie que, après ébullition dans un même temps avec l'acide chlorhydrique, l'urine pour laquelle on obtient le chiffre 2 devient deux fois plus foncée que l'urine normale ; celle qui aurait le chiffre 3, trois fois plus foncée. En admettant que l'intensité de la coloration produite par l'ébullition avec HCl est proportionnelle à celle des dérivés humiques, nous sommes fondés à dire que ces chiffres indiquent de combien une urine donnée est plus riche que l'urine normale en dérivés humiques. Ainsi une urine pour laquelle nous aurions le chiffre 3 serait trois fois plus riche en dérivés humiques pour un même volume que l'urine normale désignée par 1 ; celle qui n'aurait que 0,5 serait moitié moins riche. Telle est la méthode approximative que j'ai suivie et les chiffres de mes tableaux ont été établis de cette manière.

A l'état normal, le chiffre obtenu est donc au voisinage de 1 ; il s'est abaissé sous l'influence du régime lacté proportionnellement au degré de dilution amené par l'augmentation des urines rendues en 24 heures.

Dans les maladies chroniques apyrétiques, dans les urines des convalescents, il ne s'éloigne guère de la normale. Toutefois chez quelques tuberculeux, quelques cachectiques, des ictériques, j'ai obtenu parfois des chiffres élevés malgré l'absence de fièvre.

Dans la diphtérie, il s'éloigne peu de 1 dans les formes légères, oscille autour de 2 dans les formes moyennes, s'élève entre 3 et 4 et peut même dépasser 4 dans les formes graves ou compliquées. On peut donc dire d'une façon générale que le chiffre obtenu s'élève proportionnellement à la gravité et l'intensité de la maladie. Nous avons fait la même remarque à propos de l'indigo; cependant il serait inexact d'en conclure que les dérivés humiques varient proportionnellement à l'indigo.

Dans les maladies infectieuses : fièvres éruptives, fièvre typhoïde, pneumonies et bronchopneumonies, pleurésies, etc., les dérivés humiques augmentent pendant la période d'état. La coloration résultant de l'ébullition prolongée avec HCl peut atteindre une intensité trois à quatre fois plus forte qu'avec l'urine normale; elle s'abaisse graduellement à la convalescence pour se rapprocher de l'unité et descendre même parfois un peu au-dessous. Quelquefois, lors même que l'apyrexie existe depuis quelques jours, on trouve encore cependant un chiffre élevé.

Quand on pratique la recherche telle que je l'ai indiquée, il faut avoir soin de débarrasser préalablement l'urine de l'albumine qu'elle pourrait contenir. La présence de l'albumine augmenterait notablement l'intensité de la coloration. Toutefois de faibles traces ne modifient pas notablement le chiffre obtenu.

D'après Udranski les dérivés humiques auraient pour principale origine les hydrates de carbone. Dans un travail précédent [1] consacré à l'étude du sucre normal et de ses variations, j'ai constaté que les hydrates de carbone de l'urine précipitables par la phénylhydrazine ainsi que le pouvoir réducteur augmentent dans un grand nombre d'états pathologiques, notamment au cours des maladies infectieuses. Il y a là une relation intéressante avec les résultats fournis par l'ébullition prolongée avec l'acide chlorhydrique.

D'autre part on pourra se convaincre en parcourant les tableaux qu'il n'y a de relation constante ni avec la quantité d'indigo ni avec celle de l'urobiline.

3me groupe. Urobiline.

On désigne sous le nom général d'*urobilines* des pigments solubles dans l'alcool, le chloroforme, peu solubles dans l'eau

[1] *Loc. cit.*

et dans l'éther, et qui présentent la propriété de donner en solution alcoolique ammoniacale une belle fluorescence verte avec le chlorure de zinc, et au spectroscope une raie dans le bleu au voisinage de F.

C'est à Jaffé[1] qu'est due la découverte de l'urobiline dans l'urine normale et pathologique, ainsi que dans la bile. Il a fait en outre cette intéressante observation que des urines pâles, qui au moment de leur émission ne paraissent pas contenir d'urobiline, deviennent souvent plus foncées lorsqu'on les abandonne à l'air et présentent alors la bande d'absorption caractéristique. L'urobiline peut donc comme l'indigo exister dans l'urine à l'état d'un chromogène qui fournit le pigment par oxydation.

Maly[2] a reconnu les relations qui existent entre les pigments biliaires et l'urobiline. En faisant agir l'hydrogène naissant sur la bilirubine il a obtenu l'hydrobilirubine qui a les propriétés d'une urobiline. Liebermann[3] l'a préparée également en partant de la cholétéline. D'autre part Hoppe-Seyler a vu se former un corps analogue en faisant agir l'hydrogène naissant sur l'hématine qui se transforme d'abord en hémochromogène ou hématine réduite, puis en prolongeant l'action en urobiline. L'hématoporphyrine qui, comme les pigments biliaires et l'urobiline, ne renferme pas de fer se transforme aussi en urobiline sous l'influence des agents réducteurs.

La substance colorante principale des excréments, la stercobiline analogue à l'hydrobilirubine de Maly est aussi une urobiline (Mac Munn[4]).

On peut donc se représenter de la façon suivante l'évolution de l'urobiline dans l'organisme et son origine : L'hémoglobine du sang se décompose probablement dans le foie en albumine, urée et uréides, acides gras et hématine (A. Gautier[5]). Celle-ci perd son fer et se transforme en bilirubine; cette dernière arrive avec la bile dans le tube intestinal et s'y réduit en hydrobilirubine ou stercobiline qui est une urobiline. Cette dernière partiellement résorbée repasse dans le sang, puis est éliminée

[1] Jaffé. *Arch. f. path. Anat.* XLVII. 405 et *Zeitschr. f. analyt. Chem.* IV. 150.
[2] Maly. *Ann. d. Chem.* CLXIII. 77.
[3] Liebermann. *Rev. des Sc. médic.* juillet 1876.
[4] Mac Munn. *Journ. of. physiol.* X. 115.
[5] A. Gautier. Chimie biologique, 1892. p. 393.

par l'urine après avoir subi de légères modifications qui apportent quelques changements aux caractères spectroscopiques. Elle peut apparaître dans l'urine à l'état de combinaison sous forme d'un chromogène encore indéterminé.

A côté de cette origine intestinale de l'urobiline il faut signaler la possibilité d'une résorption directe de l'urobiline qui accompagne toujours la bilirubine dans la bile elle-même. Ce phénomène est constant dans l'ictère et peut même devenir prépondérant dans certaines formes d'ictères, désignés par Gubler sous le nom d'hémaphéiques, et dans lesquelles les urines renferment de grandes quantités d'urobiline à l'exclusion du pigment biliaire proprement dit. Il n'est point rare du reste de voir au cours d'un même ictère, l'urobilinurie alterner avec la biliurie particulièrement au début et à la fin.

Enfin une troisième origine de l'urobiline trouve son explication dans les recherches de Hoppe-Seyler qui a démontré la possibilité d'une transformation directe du pigment sanguin. L'hématine en perdant son fer donne par réduction de l'urobiline. D'autre part les anciens extravasats sanguins renferment souvent des cristaux d'hématoïdine analogue sinon identique à la bilirubine. On conçoit que la résorption des épanchements sanguins puisse avoir pour conséquence une élimination plus considérable d'urobiline par les urines. On a même cherché dans ces derniers temps à établir sur ce phénomène des données séméiologiques pour reconnaître l'existence de foyers sanguins inaccessibles à l'exploration directe.

La matière colorante jaune de l'urine décrite par Thudichum sous le nom d'urochrome a été depuis identifiée avec l'urobiline. Mais les travaux de Mac Munn[1] ont montré que l'urine pouvait renfermer plusieurs variétés d'urobiline, dont deux principales : l'une, l'urobiline normale ou urochrome; l'autre l'urobiline fébrile de Jaffé. L'urobiline normale et l'urobiline fébrile ne se distinguent l'une de l'autre que par des caractères secondaires révélés par l'examen spectroscopique; du reste l'urobiline normale se transforme aisément en urobiline fébrile sous l'influence des agents réducteurs.

L'urobiline normale en solution acide présente une raie large dans le bleu en F, empiétant un peu plus à gauche qu'à droite de cette raie. L'urobiline fébrile, en solution acide, présente

[1] Munn, loc. Mac cit.

cette même raie dans le bleu en F, mais on observe en outre, en solution suffisamment concentrée deux petites bandes dans le jaune, à gauche et à droite de D, remplacées par une seule en solution alcaline.

En solution alcaline pour les deux urobilines, la raie principale au voisinage de F dans le bleu se déplace légèrement à gauche, du côté de E.

Mac Munn a signalé encore quelques variétés d'urobilines : L'urohématine des urines rouges des rhumatisants et l'urolutéine qui diffèrent de l'urobiline par leur solubilité dans l'éther et la benzine et par leurs caractères spectroscopiques; l'urohématoporphyrine qui paraît identique à l'urorubrohématine de Baumstark et diffère de l'urobiline fébrile par l'existence d'une raie supplémentaire dans le vert entre D et E; l'urorubine, etc.

Tous ces corps paraissent être des états d'oxydation de l'urobiline de Jaffé et participent aux propriétés générales de ce pigment.

L'uroérythrine qui colore les dépôts rosacés des urines riches en acide urique se rapproche des urobilines dont elle est probablement un produit d'oxydation.

Pour isoler l'urobiline, on peut employer trois méthodes principales : Le procédé de Jaffé dans laquelle on précipite le pigment dans l'urine ammoniacale à l'aide du chlorure de zinc; celui de Méhu qui le sépare en saturant par le sulfate d'ammoniaque l'urine acidifiée par l'acide sulfurique; celui de Mac Munn qui l'isole à l'aide de l'acétate de plomb.

C'est à cette dernière méthode que j'ai eu recours et voici comment j'ai procédé pour mes recherches, en lui faisant subir de légères modifications : 150 cc. d'urine sont précipités successivement par l'acétate et le sous-acétate de plomb jusqu'à ce que le liquide surnageant soit peu coloré. On filtre; on lave le précipité à l'eau, puis à l'alcool. Après dessiccation à l'air libre on a une douce chaleur, on le broie dans un mortier avec 10 à 12 cc. d'alcool à 95° additionné d'environ 2 cc. d'acide sulfurique pur. On verse le tout dans un tube d'essai et on laisse en en contact 24 heures en agitant de temps en temps. On filtre; on lave le précipité avec un peu d'alcool. Le filtrat présente une couleur qui varie d'une teinte vieux cognac au sirop de cassis foncé selon la quantité d'urobiline que l'alcool acidifié a enlevé

au précipité plombique. On ajoute à cette solution alcoolique $^1/_3$ de son volume de chloroforme, puis on précipite le mélange par l'eau dans une burette de Mohr à robinet. On renverse une vingtaine de fois la burette en évitant d'agiter vivement pour ne pas émulsionner le chloroforme, puis on le laisse se rassembler au bas du tube. On le décante, le filtre, le lave encore avec de l'eau, puis on l'évapore avec une soufflerie dans une capsule de porcelaine. Le résidu d'un rouge brun composé d'urobiline peut être évalué par pesée après l'avoir purifié par une nouvelle solution dans l'alcool d'où on le reprécipite par l'eau en présence du chloroforme. Je me suis généralement contenté de la première opération et j'ai procédé directement à l'examen spectroscopique. Pour cela, j'ajoute au résidu quelques gouttes d'ammoniaque et de chlorure de zinc, puis je reprends le tout par un peu d'alcool. La solution alcoolique filtrée, environ 5 cc., montre une belle fluorescence verte plus ou moins intense selon la quantité d'urobiline. Je l'examine au spectroscope dans un petit flacon plat à faces parallèles; la couche de liquide présente un centimètre d'épaisseur quand on pratique l'examen selon les faces du flacon, et trois centimètres quand l'observation se fait selon les bords.

Avec une fluorescence très faible, visible seulement à contre-jour sur un fond noir, la raie principale au voisinage de F est pâle; elle se fonce et s'élargit dans les solutions d'une fluorescence plus accusée. Quand la fluorescence est très prononcée, l'obscurcissement du spectre à droite masque la raie F et s'étend de plus en plus du côté gauche. J'ai pu constater alors, à part de très rares exceptions, dans toutes les solutions d'urobiline, fébrile ou non, la présence de raies accessoires. L'une se trouve dans le jaune au voisinage et à droite de D, l'autre plus large dans le rouge[1] rappelle par sa situation la raie caractéristique de la méthémoglobine acide. Comme cette dernière elle est bien visible surtout quand la solution est suffisamment concentrée ou tout au moins vue selon une épaisseur suffisante pour que tout le spectre soit obscurci, sauf le rouge et l'orangé.

Si l'on acidifie par l'acide nitrique la solution alcoolique zinco-ammoniacale, la fluorescence disparaît et la coloration du

[1] Cette raie se trouve à droite de C et correspond aux longueurs d'onde 645 à 612; le maximum d'intensité est $\lambda = 620$. Ce spectre paraît correspondre à celui de l'hydrobilirubine ammoniacale.

liquide varie d'une teinte cuivreuse au rouge-grenadine selon la proportion d'urobiline. Cette solution acidifiée examinée au spectroscope présente la raie connue de l'urobiline acide au voisinage de F, mais j'ai constaté la présence de raies accessoires : la principale et la plus forte se trouve dans le vert, au voisinage de E ; on distingue en outre dans des conditions favorables deux autres raies très fines, très rapprochées l'une de l'autre, l'une dans l'orangé et l'autre dans le jaune, cette dernière très ténue. Ces raies se voient le mieux dans les solutions assez concentrées pour que l'obscurcissement de la partie droite du spectre masque F et couvre le bleu ; elles ne sont pas toujours d'une observation facile et peuvent manquer.

Les solutions alcooliques zincoammoniacales conservent longtemps leur fluorescence. Nous l'avons vue persister après trois mois dans un flacon bien bouché, à l'abri de la lumière. Elle disparaît quand on acidifie la liqueur et peut reparaître par une nouvelle alcalinisation et après filtration mais, elle s'atténue graduellement.

Dans quelques cas très exceptionnels, j'ai obtenu des solutions alcooliques zincoammoniacales qui malgré une teinte rouge foncé ne présentaient qu'une fluorescence verte indécise, d'un vert grisâtre ; au spectroscope, même sous une forte épaisseur, les raies accessoires dans le jaune et le rouge faisaient défaut. La solution acidifiée offrait un teinte jaune-cognac à reflets rouges au lieu de la couleur grenadine qu'aurait montrée une solution normale de même concentration. Parfois aussi des solutions alcooliques acides d'une teinte vieux rhum à curaçao n'ont donné, en solution zincoammoniacale, qu'une fluorescence douteuse et pas de raies nettes au spectroscope. Peut-être s'agit-il de produits d'oxydation.

L'appréciation de la quantité d'urobiline est difficile. On pourrait obtenir des résultats directs par pesée, mais le procédé est long, délicat, et expose à des causes d'erreur surtout en raison des difficultés d'une purification suffisante. G. Hoppe-Seyler[1] qui a employé cette méthode en séparant l'urobiline par le sulfate d'ammoniaque donne comme valeur pour l'urine normale 0,08 à 0,14, en moyenne 0,12.

Hénocque a donné un procédé clinique rapide basé sur la mé-

[1] G. Hoppe-Seyler. *Virchow's Arch.* CXXIV. 30-47.

thode diaphanométrique. On déduit la quantité d'urobiline de l'épaisseur de la couche d'urine nécessaire pour qu'à l'examen spectroscopique la raie caractéristique au voisinage de F apparaisse nettement. D'après Gautrelet [1] qui s'est servi de ce procédé, la quantité d'urobiline éliminée à l'état normal serait d'environ 0,40 gr. par litre d'urine, soit environ 0,01 en 24 h. par kilogr. de poids corporel et représenterait 1 pour 100 du chiffre total des matériaux fixes urinaires. Ce chiffre me paraît élevé.

Vierordt a dressé la table des coefficients d'extinction dans les diverses régions du spectre pour l'urine normale et pour une solution d'urobiline.

Hayem et Winter évaluent l'urobiline d'après l'intensité des raies d'absorption.

Viglezio [2] sépare l'urobiline par le sulfate d'ammoniaque, la dissout dans l'alcool et évalue sa proportion en cherchant combien il faut ajouter de cette solution à un mélange d'alcool, d'ammoniaque et de chlorure de zinc pour faire apparaître la fluorescence verte et les raies d'absorption.

Bogomolow [3] base sa méthode sur ce fait que l'urobiline se comporte comme un acide faible qui se sature en dernier dans l'alcalinisation générale de l'urine. Il neutralise exactement un volume donné d'urine. L'urobiline n'est pas encore saturée; la solution présente au spectroscope la raie de l'urobiline entre b et F et l'addition de quelques gouttes d'une solution de sulfate de cuivre au $^1/_{1000}$ lui communique une teinte verte; elle peut céder au chloroforme une coloration carmin. Si on ajoute alors avec précaution une solution titrée étendue de soude, au moment où l'urobiline se sature et où la solution devient légèrement alcaline, elle vire au vert surtout en présence de chlorure de zinc, présente au spectroscope la raie de l'urobiline alcaline entre E et b, et prend une couleur rouge par l'addition de sulfate de cuivre. La quantité de liqueur titrée de soude qu'il a fallu ajouter pour provoquer ce changement donne celle de l'urobiline qui serait dix fois moins acide que l'acide oxalique.

Désirant surtout connaître les variations relatives de l'urobi-

[1] Gautrelet. Urines. Paris 1889, p. 89 et 183.
[2] Viglezio. *Lo Sperimentale* 1891. p. 235.
[3] Bogomolow. *St-Petersb. med. Wochenschr.* 1892. N° 16 et *Jahrb. f. Thierchem.*, XXII, p. 535.

line dans un grand nombre de cas, j'ai renoncé comme pour les deux autres classes de pigments à des résultats numériques absolus.

J'ai tenu compte pour apprécier les quantités relatives d'urobiline de l'intensité de coloration de la solution alcoolique, de celle de la fluorescence de la solution zinco-ammoniaque, de la netteté avec laquelle on distingue dans cette solution les diverses raies spectroscopiques.

Les auteurs diffèrent d'opinion sur l'existence et la proportion d'urobiline dans l'urine normale selon qu'ils réservent ce nom à telle ou telle variété de ce pigment. Si l'on englobe sous ce titre toute substance colorante dont la solution alcoolique présente une fluorescence verte avec l'ammoniaque et le chlorure de zinc et qui offre à l'examen spectroscopique une raie principale près de F, dans le vert-bleu, on ne peut méconnaître que sa présence ne soit constante dans l'urine dont elle constitue le principal pigment. La proportion exacte est difficile à apprécier; les chiffres obtenus varient selon la méthode employée pour la séparation de l'urobiline et pour le dosage.

A l'état pathologique, les conditions qui provoquent une augmentation sont l'état fébrile et en dehors de celui-ci la résorption des épanchements sanguins et les troubles des fonctions hépatiques. L'influence de la constipation est discutée; la stagnation des matières d'après Barquellini éléverait surtout le taux de l'urobiline quand il y a en même temps infection intestinale[1]. Elle diminuerait selon G. Hoppe-Seyler quand l'activité du foie s'abaisse, dans certaines formes de stagnation biliaire, quelque temps après la disparition d'un ictère; elle resterait normale dans les diverses formes d'anémie.

Mes recherches dont on trouvera le détail dans les tableaux publiés à la fin de ce mémoire m'ont conduit aux résultats suivants :

A l'état normal la quantité d'urobiline est très variable; elle n'est pas toujours en rapport avec la couleur de l'urine, ce qui

[1] Winkler. Ursprung des Pigment's. *Wien. med. Wochenschr.* 1892. — A. Katz. Klinische Bedeutung der Urobilinurie. *Wien. med. Wochenschr.* 1891. Nos 28-32. — G. Hoppe-Seyler. Ausscheidung des Urobilins in Krankheiten. *Virchow's Arch.* CXXIV, 30-47. — Barquellini. Rapports de l'urobiline avec l'état de l'intestin. *Lo Sperimentale*, 1892, p. 119. — Grimm. Uber Urobilin in Harn. *Virch. Arch.* 1893, CXXXII, 2.

tient sans doute à ce qu'une partie plus ou moins forte est à l'état de chromogène. Le régime lacté, dans une expérience, n'a pas eu d'influence bien manifeste.

Les troubles digestifs, particulièrement ceux qui s'accompagnent de teinte subictérique, état saburral, amènent le plus habituellement une très forte augmentation de l'urobiline; les cas les plus accentués de cette catégorie appartiennent à l'ictère hémaphéique. L'urine offre alors une teinte rouge-sang, tache le linge en rose-saumon et peut donner directement toutes les réactions de l'urobiline; l'addition d'acide nitrique lui communique une couleur vieil acajou.

Dans les maladies de cœur, quand la compensation n'est pas parfaite, l'urobiline augmente probablement en raison des troubles provoqués par la stase veineuse dans le foie.

Dans les maladies infectieuses, l'urobiline augmente généralement avec la fièvre. Toutefois elle n'est pas toujours proportionnelle à celle-ci, ne la suit pas régulièrement dans ses fluctuations, persiste souvent encore quelque temps après la chute de la température. Il faut tenir compte encore de l'état des voies digestives, des troubles des fonctions hépatiques, et probablement aussi des altérations du sang.

Dans la diphtérie, l'urine est habituellement pâle, l'urobiline peu abondante. Une urine foncée, riche en urobiline, indique souvent une complication, telle que broncho-pneumonie, scarlatine, état saburral, inflammation de la plaie en cas de croup, etc. La fièvre est en général modérée dans la diphtérie simple, mais cependant les chiffres qu'elle atteint ne sont bien souvent pas en proportion avec la couleur de l'urine et la quantité d'urobiline, qui restent au-dessous de ce qu'on observe en pareil cas dans la plupart des autres maladies fébriles.

Dans la scarlatine et la rougeole, l'urobiline est très abondante pendant la période d'état, elle survit encore quelque temps à la chute de température, puis diminue et devient très faible dans les urines pâles de la convalescence.

Dans la fièvre typhoïde, l'urobiline augmente graduellement avec la durée de la période fébrile, atteint son maximum au moment des oscillations descendantes, reste encore à un taux élevé malgré l'abaissement graduel de la température et persiste encore assez longtemps en diminuant peu à peu après la chute définitive de la fièvre.

Dans la pneumonie, l'urobiline atteint généralement, dans la

période d'état, une valeur élevée qui a déjà attiré l'attention des cliniciens. Parmi les maladies fébriles, la pneumonie est une de celles où l'urobiline est le plus abondante. On a invoqué, outre les causes générales de la formation de l'urobiline fébrile, des conditions spéciales pour la pneumonie, telles que la résorption du sang épanché dans les alvéoles et la congestion hépatique. Dans la broncho-pneumonie, qui ne se distingue du reste pas toujours facilement de la pneumonie, la quantité d'urobiline est également forte, peut-être moins toutefois que dans la pneumonie franche.

Dans la pleurésie séreuse ou purulente, elle s'est aussi montrée abondante. Dans ces diverses maladies, comme dans celles que nous avons déjà passé en revue, l'élimination se poursuit encore pendant quelque temps après la chute de la température.

Dans les diverses formes de tuberculose, les résultats sont très variables; les valeurs élevées sont généralement sous la dépendance de la fièvre ou, en dehors de celle-ci, de l'état saburral des voies digestives. L'urobiline atteint ses plus hautes valeurs quand ces deux conditions sont réunies.

Enfin, j'ai recherché l'urobiline comparativement avec les autres pigments étudiés dans ce mémoire dans plusieurs cas groupés dans mes tableaux sous la rubrique « maladies diverses » et qui, par leur nombre trop restreint, ne se prêtent pas à des considérations générales.

Les urines fortement colorées laissent souvent déposer un sédiment rose, formé d'urates qui entraînent avec eux du pigment. Ce pigment rose fixé par les urates a été décrit sous le nom d'acide rosacique, puis d'uroérythrine. On n'est pas encore bien fixé sur la nature de ce corps, qui paraît être un mélange.

Après avoir lavé à l'eau froide et à l'alcool le précipité rose des urates, je l'ai redissous dans l'eau chaude et précipité par l'acétate de plomb. Le précipité plombique abandonne ensuite à l'alcool acidifié une notable proportion d'urobiline. Parfois l'alcool acidifié prend une teinte verte et cède en présence de l'eau au chloroforme un pigment vert qui, redissous dans l'alcool, présente au spectroscope une raie principale dans le vert, avec une raie accessoire dans l'orangé et une zone obscure sur le bleu. Avec l'ammoniaque et le chlorure de zinc il se produit une fluorescence verte, de sorte qu'il s'agit probablement d'une urobiline modifiée.

Le précipité rose des urates traité directement par l'alcool le colore peu à peu en jaune orangé, très lentement à froid, plus rapidement à chaud. Si l'on ajoute à cette solution un excès d'eau en présence de chloroforme, ce dernier s'empare du pigment. Mais, par ce procédé, on obtient des resultats moins nets que par la méthode précédente, le rendement est trop faible. La solution alcoolique orangée verdit par les alcalis et donne une fluorescence indécise avec l'ammoniaque et le chlorure de zinc.

Les dépôts rosacés paraissent donc contenir un mélange variable d'urobiline et d'uroérythrine, cette dernière étant probablement un produit d'oxydation de l'urobiline. On les observe dans les urines riches à la fois en pigment et en urates, et tout particulièrement, même en dehors de l'état fébrile, chez les malades dont les fonctions du foie sont troublées [1]: cirrhose, dégénérescence graisseuse, congestion, hépatique, etc. L'uroérythrine se caractérise, d'après Zoja [2], par ses caractères spectroscopiques (deux raies d'absorption : l'une entre 550 et 525, l'autre entre 510 et 484), par la grande sensibilité à la lumière de ses solutions, par la coloration verte qu'elle prend en présence des alcalis, par son aptitude à être fixée par les urates.

Dans ces derniers temps on a signalé la présence dans quelques urines de l'hématoporphyrine, dérivé de l'hématine, qui, comme l'urobiline, ne renferme pas de fer et qui peut par réduction se transformer en urobiline. Les urines acides renfermant de l'hématoporphyrine présentent une couleur foncée et au spectroscope on trouve les raies caractéristiques de cette substance, l'une très faible à gauche de D, l'autre forte et nettement visible, même en solution étendue, dans le vert, entre D et E; le spectre s'obscurcit ensuite à partir du bleu. En solution alcaline, il apparaît quatre raies, dont deux principales, l'une près de D, l'autre entre E et F, dans le vert bleu. C'est surtout chez des malades ayant fait usage de sulfonal que l'hématoporphyrine a été signalée et aussi dans quelques affections hépatiques. Peut-être existe-t-elle à l'etat de mélange avec l'urobiline dans certains pigments. Hammarsten [3] sépare dans

[1] Verneuil et A. Robin. *Congrès français de chirurgie*, 1886.
[2] Zoja. *Centralblatt f. med. Wissensch.*, 1892, n° 39.
[3] Hammarsten. *Jahrb. u. Thierchem.*, XXI, p. 423. — Salkowski. *Ibid.*, p. 426, et *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, XV, p. 286, — Zoja. *Loc. cit.* — Hedin. *Hygiea*, 1892. — Sobernheim, *Deutsche med. Wochenschr.*,

l'urine ces deux substances en précipitant l'hématoporphyrine par l'acétate de baryte alcalinisé et dans le filtrat neutralisé, l'urobiline par l'acétate de plomb; on décompose ensuite ces précipités par l'alcool acidifié comme pour la préparation de l'urobiline.

L'urobiline est-elle toxique, pourrait-elle jouer un rôle dans la pathogénie des accidents urémiques? Bouchard[1], dans ses recherches sur la toxicité de l'urine, a constaté que celle-ci perd un tiers de sa toxicité lorsqu'elle a été décolorée par le charbon; elle n'est plus convulsivante et ne contracte plus la pupille. Toutefois il fait remarquer à juste titre que d'autres substances peuvent avoir été retenues par le charbon avec les pigments. D'autre part, Bouchard attribue à la bilirubine une large part dans la toxicité de la bile; d'après des expériences faites avec Tapret[2], elle tue le lapin à raison de 0,05 par kilogr. en injection intraveineuse. Connaissant les rapports de parenté qui existent entre la bilirubine et l'urobiline, il paraîtrait vraisemblable de lui attribuer aussi des propriétés toxiques. Or j'ai pu injecter à un cobaye de 300 gr., dans le tissu cellulaire sous-cutané, 0,06 d'urobiline (préparée selon la méthode que j'ai décrite) en solution alcoolique étendue d'eau, et 0,07 en partie sous la peau, en partie dans la cavité péritonéale d'un jeune rat de 115 gr. sans déterminer d'autres troubles qu'un léger degré d'ébriété alcoolique. A cette dose, donc, en injection sous-cutanée ou intrapéritonéale, l'urobiline n'est pas toxique pour le cobaye (0,20 par kilogr.), ni pour le rat (0,60 par kilogr.).

Tableaux des observations.

Explication des abréviations et désignations.

Dans la première colonne, le sexe est indiqué par H ou G pour un homme ou un garçon; par F pour une fille ou une femme.

La quatrième colonne (Color., abréviation de coloration) donne la couleur de l'urine d'après les numéros de l'échelle de Neubauer et Vogel.

La cinquième colonne (Hum., abréviation pour dérivés humiques) pré-

1892, n° 24. — Quincke. *Berl. klin. Woch.*, 1892, n° 36. — Jolles. *Intern. klin, Rundschau*, 1891, n°s 49 et 50.

[1] Bouchard. Auto-intoxications dans les maladies, p. 55 et 59.

[2] Bouchard. *Ibid.*, p. 241.

sente des chiffres qui indiquent de combien une urine donnée, après ébullition pendant 20 minutes avec HCl, devient plus ou moins foncée qu'une urine normale traitée de la même manière et désignée par 1.

La sixième colonne concerne l'indigo, qui a été cherché en traitant l'urine par un volume égal de HCl, agitant avec du chloroforme tout en oxydant graduellement avec du permanganate. Elle est subdivisée en deux colonnettes : dans la première, sous le titre $CHCl^3$, on trouve la coloration prise par le chloroforme; dans la seconde, celle de la solution surnageante.

La dernière colonne est consacrée à l'urobiline, dont les quantités relatives sont indiquées simplement par ces désignations : « très faible, faible, moyen, abondant, très abondant, extrêmement abondant. » Voici quelques indications sur la valeur de ces termes. Je rappelle que l'urobiline a été cherchée en précipitant 150 cc. d'urine par l'acétate et le sous-acétate de plomb. Le précipité, lavé et desséché, est laissé pendant 24 heures en contact avec de l'alcool acidifié par SO^4H^2. Le filtrat (*solution alcoolique acide*, environ 10 cc.) est mêlé de chloroforme, puis précipité par l'eau; le chloroforme après dépôt est évaporé. Le résidu repris par l'alcool en présence d'ammoniaque et de chlorure de zinc filtré, (*solution alcoolique zinco-ammoniacale*, environ 5 cc.) offre à considérer la fluorescence et l'examen spectroscopique :

Très faible. Solut. alcoolique acide couleur jaune-cognac. Solut. alcoolique zinco-ammoniacale : fluorescence verte faible. Examen spectroscopique : sous épaisseur de 1 cent., raie F très pâle. sous épaisseur de 3 cent., raie F nette, pas de raie visible dans le rouge ni dans le jaune.

Faible. Solut. alcoolique acide couleur rhum. Solut. alcoolique zinco-ammoniacale : fluorescence verte nette. Spectroscope : raie dans le rouge invisible à travers épaisseur de 1 cent.; très pâle sous épaisseur de 3 cent.

Moyen. Solut. alcoolique couleur curaçao pâle. Solut. alcoolique zinco-ammoniacale : fluorescence verte assez forte. Spectroscope : raie dans le rouge à peine visible sous épaisseur de 1 cent.; nette sous épaisseur de 3 cent.

Abondant. Solut. alcoolique curaçao foncé. Solut. alcoolique zinco-ammoniacale : fluorescence forte. Spectroscope : raie dans le rouge nette sous épaisseur de 1 cent.; forte sous épaisseur de 3 cent. avec obscurité du spectre depuis D.

Très abondant. Solut. alcoolique acide couleur sirop de cassis clair. Solut. zinco-ammoniacale alcoolique : fluorescence très forte. Spectroscope : raie dans le rouge forte sous épaisseur de 1 cent.; très forte sous épaisseur de 3 cent. avec obscurité du spectre couvrant le jaune.

Extrêm. abondant. Solut. alcoolique acide couleur sirop de cassis, légèrement translucide. Solut. alcoolique zinco-ammoniacale : fluorescence verte très intense. Spectroscope : raie dans le rouge très forte sous épaisseur de 1 cent. avec obscurité du spectre couvrant le jaune.

Énorm. abondant. Solut. alcoolique acide couleur sirop de cassis,

opaque. Solut. zinco-ammoniacale : fluorescence extrêmement intense. Spectroscope : obscurcissement du spectre, sous épaisseur de 1 cent., englobant la raie dans le rouge, qui apparaît en étendant d'alcool la solution.

Désignations de quelques abréviations.

Un trait — : Pas d'examen; guillemets » : même indication qu'au-dessus. R. traces : rose traces. Tr. : très. Très fbl. : très faible. Ab. et abond. : abondant. Énorm. : énormément. Extr. et extrêm. : extrêmement. Moy. et moyen. : quantité moyenne. J. : jour. Pér. : période. Viol. : violet.

État normal.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. $CHCl^3$.	Indigo. Solution.	Urobiline.
H. 38.	29 III 92	Urine de la nuit.	3 1/2	1.3	Bleu.	Rose.	Moyen.
	8 II 93	»	3	1.1	Traces bleu.	Rose vif.	Faible.
	11 VII 93	»	3 1/2	1.2	—	—	Abond.
	9 X 93	»	3	0.9	—	—	Moyen.
	9 XI 93	Urine de 24 h. : 1600	2 1/2	0.7	Légèr. rosé.	Rose.	Faible.
F. 30.	29 III 92	Urine de la nuit.	2 1/2	0.6	Bleu pâle.	R. traces.	»
	5 X 92	»	2	0.5	Traces rose.	Rose nul.	»
	28 IV 94	Urine de 24 h. : 1200	3	0.8	Bleu pâle.	»	Traces.
H. 45.	4 XII 93	Urine de 24 h. : 1200	3	1	Traces bleu.	R. traces.	Abond.
H. 38.	22 XI 93	Urine de 24 h.	3	0.8	Incolore.	R. traces.	—
H. 19.	19 II 94	»	4	1.7	Incolore.	Faibles. R. traces.	Faible.
F. 28.	1 III 94	Accouchée depuis 3 semaines. Urine 24 h.	3	0.6	Traces bleu.	Rose vif.	Traces.
F. 60.	3 III 94	Urine 24 h.	3	1	Incolore.	Rose net.	Faible.
H. 30.	10 X 93	Régime mixte, 24 h. : 1100.	3 1/2	1.2	Bleu pâle.	»	Moyen.
	11	Régime lacté absolu.					
	12	24 h. : 1420.	2 1/2	0.6	»	Rose pâle.	»
	19	24 h. : 1900.	2 1/2	0.4	»	R. traces.	Faible.
	20	24 h. : 1550. Intolérance gastrique.	3	0.6	»	»	Abond.
	21	Reprise du régime mixte.					
	23	24 h. : 1000. Troubles digestifs.	2 1/2	0.7	»	Rose vif.	Abond.

Tuberculose.

F. 10.	23 III 92	Coxalgie ; fistules,					

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
		suppuration. Apyrexie.	4	1	Bleu foncé.	Rose nul.	Moyen.
G.10.	28 VI 92	Tuberc. pulmon. 1er degré. Apyrexie. État saburral.	5	1.4	Incolore.	R. traces.	Extrêm. abond.
F.10.	10 VIII 92	Tub. pulmon. au 3me degré. T. 39-38.	4 1/2	1.8	Bleu pâle.	Rose nul.	Faible.
	2 IX 92	Cachexie. T. 38.	4	0.3	Incolore.	»	Moyen.
F.3 1/2.	5 VIII 92	Méningite tub., 3me pér. T. 38.5-38.2.	4	1.4	Viol. foncé.	Rose nul.	Faible.
	9	Aggravation ; apyrexie.	1	0.1	Rosé.	»	Très fbl.
F.7.	26 IX 92	Coxalgie suppurée. Apyrexie.	4 1/2	1.6	Bleu pâle.	R. traces.	Moyen.
F.9.	27 IX 92	Méningite tub., 2me pér. T. 39-38.	2 1/2	0.2	»	Rose nul.	Faible.
	29	T. 39-38.3.	3 1/2	1.6	Bleu foncé.	»	»
G.11.	30 XII 92	Tuberc. généralisée. Cachexie. T. 38-37.5.	4	4.8	Bleu tr. fonc.	»	Abond.
F.7.	5 I 93	Méningite tub. Dern. pér. T. 39-38.3.	5	4.2	Bleu tr. pâle.	»	Moyen.
F.12.	30 III 93	Tub. pulmon. 3me degré. Apyrexie.	3 1/2	2	Bleu pâle.	Rose vif.	»
G 1.	29 III 93	Infiltration caséeuse massive d'un poumon. T. 38,2-37.6. Mort le lendemain.	2 1/2	0.8	Bleu moy.	Rose nul.	Faible.
G.9	29 V 93	Tub. généralisée à forme typhoïde. T. 40.2-39.7 (10me j.).	4 1/2	—	—	—	Abond.
G.7.	3 VII 93	Méningite tub. 2me pér. T. 38.5-38.	3	2.2	Bleu pâle.	Rose nul.	Moyen.
	8	3me pér. Coma. Mort le surlendemain.	4	1.6	Bleu moy.	R. traces.	Très fbl.
G.11.	30 VIII 93	Tub. pulmon. 2me degré. T. 39-37. Abcès marge de l'anus.	2 1/2	0.8	Bleu foncé.	Rose nul.	Faible.
F.10 1/2.	20 VII 93	Tub. pulmon. 3me degré. T. 38-37.5. Tubercule cérébral.	5	3.4	Viol. foncé.	R. traces.	Très ab.
F 14.	8 III 94	Tub. pulmon. 3me pér. Fièvre le soir.					

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
		(Urine en 24 h. : 750 gr.)	3 1/2	—	Bleu foncé.	Rose vif.	Extrêm. abond.
		Affections du tube digestif.					
G. 11.	8 VI 92	Embarras gastrique fébrile. T. 40-39.5.	3	0.4	Bleu pâle.	Rose nul.	Moyen.
F. 12.	27 VII 92	Embarras gastrique fébrile T. 38.6-38.	4	1	Incolore.	»	Faible.
H. 36.	7 X 92	Ictère catarrhal apyrétique (pas de réaction Gmelin).	6	2.4	Jaunâtre.	»	Énorm. abond.
H. 20.	28 XII 92	Ictère catarrhal apyrétique (pas de réaction Gmelin).	6	—	—	—	Énorm. abond.
H. 35.	5 I 93	Ictère catarrhal apyrétique. Contusion abdominale (pas de réaction Gmelin).	5 1/2	1.4	Jaunâtre.	R. traces.	Énorm. abond.
F. 7.	19 VI 93	Péritonite séreuse apyrétique. 6me j. Guérison.	4 1/2	—	Bleu tr. fonc.	Rose nul.	Très ab.
H. 35.	19 VIII 93	Subictère apyrétique avec embarras fosse iliaque droite. Apyrexie. 5me jour (réaction Gmelin tr. faible).	5	3	Bleu tr. fonc.	R. traces.	Énorm. abond.
H. 55.	14 VI 93	Subictère apyrétique avec état saburral (pas de réaction Gmelin).	4 1/2	—	Bleu foncé.	»	Très ab.
	14 VII 93	Même état.	4 1/2	2	»	»	»
H. 14.	25 IV 94	Diarrhée simple. Pas d'état saburral.	3	2.4	Bleu foncé.	»	Fbl. trac.
		Maladies de cœur.					
F. 12.	16 III 92	Péricardite ; apyr. Asystolie.	5	5	Bleu pâle.	R. traces.	Abond.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
F. 16.	18 III 92	Insuffisance mitrale. Compensation. Apyrexie. Bon état.	2.5	1	Bleu tr. pâle.	Rose pâle.	Faible.
G. 10.	16 XI 92	Insuff. mitrale avec péricardite. Asystolie. Apyrexie.	5½	1.8	Rosé.	R. traces.	Abond.
	23 XI 92	Diurèse digitalique. Compensation temporaire.	4½	1.8	Bleu pâle.	Rose vif.	Abond.
	26 XII 92	Asystolie ultime. Mort six jours après.	—	—	—	—	Très ab.
G. 16½.	19 VII 93	Insuff. mitrale avec péricardite. Asystolie. Œdème considérable.	4	—	—	—	Extrêm. abond.
F. 14.	20 VII 93	Insuff. mitrale compensée.	2½	0.8	Bleu traces.	R. traces.	Moyen.
G. 11.	11 IX 93	Insuff. aortique avec forte hypertrophie; légère asystolie.	5	1.4	Bleu foncé.	Rose nul.	Abond.
G. 11.	20 IX 93	Insuff. mitrale. Péricardite aiguë avec épanchement pleural. Fièvre 39.5-39. Urine 24 h. : 800 cc.	4	1.2	Violet pâle.	R. traces.	Très ab
	30 IX 93	Même état; fièvre.	5	—	—	—	Extrêm. abond.

Maladies diverses.

F. 38.	27 II 93	Anémie consécutive à un ulcère stomacal. Apyrexie. Urine: 1200 cc.	3	—	Bleu moy.	Rose très vif.	Faible.
H. 35.	15 III 93	Anémie suite de dysenterie des pays chauds. Teint jaune paille. Apyrexie.	5½	4.2	»	Rose pâle.	Extrêm. abond.
[illegible] 12.	26 IV 92	Néphrite chronique. Albumine: 8 gr. ‰.	2½	0.8	Bleu foncé.	R. traces.	Très fbl.
	2 V 92	Urémie; convul-					

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
		sions. Albumine : 2 ½ ‰.	2½	1.2	Bleu tr. pâle.	»	»
F. 12.	10 IX 92	Polyurie simple, 10 litres par jour, d'une densité de 1002.	0½	0.1	Incolore.	R. traces.	Douteux
H. 60.	1 III 93	Diabète goutteux ancien. Sucre environ 40 gr. ‰.	3	—	Bleu traces.	R. traces.	Moyen.
H. 60.	28 IV 93	Diabète goutteux ancien, 3 litres par jour. sucre 60 gr. ‰.	3	—	—	—	Faible.
F. 12.	13 VII 92	Rhumatisme chronique déformant polyarticulaire. Apyrexie.	3½	1.2	Bleu moy.	R. traces.	Moyen.
F. 9.	14 IX 92	Rhumatisme subaigu. Apyrexie depuis quelques jours.	5½	3.2	Bleu pâle.	»	Très ab
G. 10.	12 IX 92	Périostite phlegmoneuse diffuse. T. 40-39.	5	1.7	Bleu pâle.	Rose nul.	—
	14	Incision. T. 39-37.5.	5	1.7	Incolore.	»	Abond.
F. 8.	2 IX 92	Zona intercostal. Apyrexie.	3	1.1	Bleu traces.	»	Faible.
	9	Légère suppuration.	3	0.4	»	»	Moyen.
F. 10.	18 XI 92	Purpura simple ; épistaxis. Apyrexie.	3	0.8	Bleu pâle.	Rose vif.	Faible.
G. 11.	20 I 93	Purpura avec crises gastro-intestinales. Apyrexie. État saburral.	4½	3.2	Bleu foncé.	Rose nul.	Abond.
F. 1½.	10 V 93	Purpura avec melæna et épistaxis. Apyrexie. Début 8 jours.	3	—	—	—	Faible.
F. 30.	25 X 92	Hémiplégie brusque probab. par embolie.	5	—	Bleu foncé.	R. traces.	Abond.

Diphtérie.

F 6.	23 III 92	Dipht. nasale. T. 39-38.6.	3	1	Bleu ciel pâle.	R. traces.	Faible.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
G.7.	30 III 92	Croup léger. Guérison rapide.	4	1.7	Incolore.	Rose vif.	Moyen.
F.6.	1 V 92	Croup opéré; forme toxique. T. 39.6-39. Morte le 5 mai.	2 1/2	3.6	Bleu foncé.	Rose nul.	Faible.
G.6.	3 V 92	Croup opéré; forme moyenne. Apyrexie.	3	0.7	Bleu pâle.	Rose nul.	Faible.
F.3.	30 IV 92	Angine; forme moyenne. T. 38.8-38.1.	3	2	Bleu foncé.	»	»
	10 V 92	T. 38.	2 1/2	1	Bleu pâle.	»	—
G.1.	10 V 92	Croup opéré; forme légère. Apyrexie.	3	1	Bleu.	»	—
G.7.	10 V 92	Croup opéré; forme légère. Apyrexie.	3	1.2	Bleu foncé.	»	Moyen.
F.3.	16 V 92	Croup opéré. Bronchopn. Mort.	4	3	Bleu.	»	—
F.8.	29 V 92	Angine; forme moyenne.	3	1	Bleu foncé.	»	Faible.
	1 VI 92	Aggravation. T. 40-39.	4	—	—	—	Moyen.
	3	Amélioration; apyr.	2 1/2	0.4	—	—	—
G.5.	1 VI 92	Angine légère. T. 39-37.5.	2 1/2	—	—	-	Faible.
G.3.	21 V 92	Angine légère.	2	—	—	—	»
G.10.	14 VI 92	Croup opéré; forme légère. T. 38.5-37.5.	3	1.7	Bleu foncé.	Rose nul.	Moyen.
G.4.	10 X 92	Croup opéré. T. 38.4-38.8.	3 1/2	2	Bleu.	R. traces.	Faible.
F.2 1/2.	10 X 92	Angine; forme moyenne.	2 1/2	—	Bleu traces.	Rose nul.	Très fbl.
G.4.	7 X 92	Croup opéré; forme moyenne. T. 39-38.6.	4 1/2	2.4	Bleu foncé.	Rose faib.	Faible.
	17	Amélioration. T. 39-38.	4 1/2	—	—	—	»
F.12.	14 X 92	Angine; forme moyenne. Apyrexie.	4	2.7	Bleu foncé.	Rose vif.	»
G.4.	25 XI 92	Croup opéré; forme grave. T. 39-38.5. Mort dans la nuit.	2	—	Bleu foncé.	Rose vif.	»
G.7.	21 XI 92	Angine. Convalescence. Éruption, scarlatine? T. 39-38.5.	4 1/2	3	Rien.	Rien.	Faible.
	23	Éruption presque effacée.	5	—	Bleu foncé.	Rose pâle.	Abond.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
F. 4 1/2.	28 XI 92	Croup opéré. T. 40-39.5. Éruption pâle, scarlatine ?	4	4.2	Bleu foncé.	Rose très pâle.	Moyen.
F. 4.	29 XI 92	Croup opéré. T. 40-39. Éruption forte, scarlatine ?	4 1/2	4.7	Bleu foncé.	Rose vif.	Très ab.
	2 XII 92	T. 39.2-37.8.	4	2.2	Bleu pâle.	Rose pâle.	Moyen.
G. 3 1/2.	1 XII 92	Angine avec croup. T. 38-38.5. Trachéotomie le 2.	4	3	Bleu foncé.	R. traces.	»
	12	T. 38.7-38.	3	—	—	—	Faible.
F. 5.	6 XII 92	Angine légère. Apyrexie ; fièvre les jours précédents.	3	1.2	Bleu.	Rose pâle.	Très fbl.
F. 6 1/2.	10 XII 92	Croup opéré ; forme grave. T. 39.2-38.5.	4	2.9	Bleu pâle.	R. traces.	Faible.
	13	T. 38.2-37.3. Mort le surlendemain.	2	—	—	—	»
G. 5.	26 XII 92	Angine ; forme moyenne. Érythème. T. 39.5-38.2.	3	1.1	Bleu.	Rose nul.	Très fbl.
G. 5.	26 XII 92	Angine légère. T. 38-37.	3 1/2	—	Bleu foncé.	Rose vif.	»
G. 12 1/2.	24 I 93	Angine ; forme moyenne. Apyrexie.	4	2.2	Bleu traces.	R. traces.	Moyen.
G. 7.	30 I 93	Angine légère. T. 38.2-38.	3	1.7	Bleu foncé.	Rose nul.	Très fbl.
F. 6.	18 I 93	Angine légère (5me jour). Apyrexie.	4	—	Bleu tr. fonc.	Rose vif.	»
F. 8.	13 I 93	Angine légère. T. 38-37.6.	3	2	CHCl³ rosé.	Rose nul.	Faible.
F. 7.	13 II 93	Angine ; forme moyenne (3me jour). T. 37-38.6.	3 1/2	—	»	Rose vif.	Très fbl.
F. 6.	8 II 93	Angine avec croup non opér. Apyrexie.	4 1/2	—	»	Rose nul.	Moyen.
F. 2.	1 II 93	Croup opéré ; forme légère. T. 38-37.	3	—	—	—	Moyen.
G. 6.	8 II 93	Angine légère.	2 1/2	—	Bleu foncé.	R. traces.	Très fbl.
G. 6.	20 II 93	Croup (6me jour). Apyrexie. Trachéotomie le 23.	3	—	CHCl³ rosé.	Rose nul.	»
	24	T. 38-37.5.	3	—	—	—	»

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
G. 5.	6 III 93	Croup. Trachéotomie le 3. Bronchite. T. 38-37.5.	4	3.9	Bleu pâle.	Rose nul.	Faible.
G. 9.	10 VI 93	Croup opéré. T. 38-37.	3	—	—	—	Abond.
G. 4.	23 VIII 93	Croup opéré. T. 38.5-38.3	3	2.4	—	—	Très fbl.
F. 6.	26 VIII 93	Angine; forme moyenne (7me jour). T. 38-37.6. État saburral.	4	—	—	—	Abond.
G. 3.	10 XI 93	Angine; forme moyenne. T. 38-38.	4 1/2	3	Bleu foncé.	Rose nul.	Faible.
G. 3.	22 II 94	Angine.	2 1/2	—	—	—	Très ab.
G. 13.	20 III 94	Angine; forme moyenne. T. 39-37.5 (6me jour).	3	—	—	—	Faible.
		Scarlatine,					
F. 6.	28 IV 93	7me jour. Érupt. effacée. T. 37.8-37.4.	4	—	Bleu foncé.	Rose nul.	Abond.
F. 5.	25 IV 93	5me jour. T. 38.5-38.5.	3	—	»	»	Moyen.
F. 6.	24 IV 93	7me jour. Apyrexie.	3 1/2	—	»	»	Abond.
	8 V 93	21me jour. Desquamation.	2	1	Bleu pâle.	Rose pâle.	Très fbl.
F. 7.	4 V 93	4me jour. Apyrexie.	3 1/2	3.2	Bleu foncé.	Rose nul.	Faible.
F. 12.	9 V 93	6me jour. Apyrexie. Éruption encore visible.	3	1	Bleu tr. fonc.	R. traces.	Abond.
	13	10me jour. T. 37.7-37.3.	2 1/2	1.5	Bleu pâle.	»	Très fbl.
	18	Desquamation.	2 1/2	0.9	Bleu foncé.	»	»
G. 10.	22 V 93	1er jour. T. 38.5-37.5 (au cours d'une diphtérie).	5	—	Bleu tr. fonc.	Rose nul.	Abond.
	26	Éruption atténuée. T. 38-38.	5	—	—	—	Extrêm. abond.
F 2.	27 V 93	4me jour. Éruption forte. T. 39.2-38.	4	—	CHCl³ rosé.	Rose pâle.	»
	31	Éruption effacée. Apyrexie.	2 1/2	—	Bleu pâle.	»	Moyen.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
	14 VI	Desquamation.	2 1/2	—		—	Faible.
F. 16.	17 VI 93	6me jour. Éruption forte.	4 1/2	—	—	—	Abond.
	23	Desquamation.	3	1.2	—	—	Moyen.
	15 VIII	Convalescence.	2 1/2	0.4	Bleu traces.	R. traces.	Très fbl.
		Rougeole.					
F. 3.	1 VIII 93	6me jour depuis l'éruption. T. 39.5-37.	4 1/2	3.6	Bleu tr.fonc.	Rose nul.	Énorm. abond.
	5	Apyrexie; bronchite.	3	1.9	—	—	Abond.
F. 36.	8 VIII 93	2me jour d'éruption. Forme grave.	4 1/2	1.9	Bleu traces.	R. traces.	Très ab.
	11	Chute de la fièvre.	5	3	Bleu pâle.	Rose vif.	Extrêm. abond.
	16	Apyrexie.	3 1/2	1.5	—	—	Abond.
	30	Convalescence.	3	1.2	—	—	Moyen.
G. 3 1/2.	24 VII 93	4me jour depuis l'éruption.	3	1.7	Bleu tr.fonc.	Rose nul.	Abond.
	29	Apyrexie.	2 1/2	—	—	—	Très fbl.
G. 2.	15 VII 93	3me jour depuis l'éruption.	4	2.6	Violet fonc.	Rose nul.	Extrêm. abond.
F. 6.	20 VII 93	6me jour depuis l'éruption.	3	1.2	Bleu traces.	Rose vif.	Abond.
		Fièvre typhoïde.					
G. 13.	17 VIII 92	Forme légère. Taches. 15me jour. T. 39-37.5.	4 1/2	1.7	Bleu moy.	Rose nul.	Abond.
F. 14.	28 X 92	Forme moyenne. T. 40-39.5. Taches le 29 (12me jour).	5	3	»	»	Faible.
	2 XI	Adynamie. T. 40-39.	5	2.8	»	»	Moyen.
	7	T. 39-37. Oscillations.	5 1/2	1.3	Bleu traces.	»	Très ab.
	11	1er jour d'apyrexie. Convalesce. Diète.	3	1	»	»	Très fbl.
F. 12.	25 XI 92	Forme moyenne. T. 39.5-38.5. Taches le 28 (13me jour).	3	4	Bleu tr.fonc.	R. traces.	Faible.
	30	Stupeur. T. 39.5-38.4.	4 1/2	2.6	Bleu moy.	Rose nul.	Abond

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
	6 XII	T. 40.2-38.6. Début des oscillations descendantes.	4 ½	1.2	»	Rose vif.	Très ab.
	12	Apyrexie depuis la veille.	4	1	Bleu pâle.	R. traces.	»
	20	Convalescence. Abcès froid.	3	1	Bleu traces.	»	Abond.
G.6.	13 XII 92	Forme ataxo-adynamique. 14me jour (Taches le 9). T. 40-39.8.	5	2.6	Bleu tr.fonc.	Rose nul.	»
	19	Apyrexie depuis 2 jours.	3	1	Bleu pâle.	Rose vif.	Très ab.
F.7½.	13 V 93	Forme légère. T. 38-37.5. Taches le 9, encore visibles.	3	—	—	—	Abond.
G.13.	7 VI 93	Forme moyenne. 8me jour. T. 40-39. Taches le 8 juin.	5	2.6	Bleu pâle.	Rose nul.	Abond.
	13	14me j. T. 40.6-39.6.	5	2.8	Bleu traces.	»	Très ab.
	21	18me j. T. 38-37. Chute graduelle depuis le 16.	5 ½	2.6	Bleu foncé.	»	Énorm. abond.
	27	Apyrexie depuis 7 jours.	5	1.2	Bleu pâle.	Rose vif.	Très ab.
	6 VII	Convalescence.	4	1	»	»	Abond.
F.12	15 VII 93	Forme moyenne. 12me j. T. 39-38.5. Taches depuis 2 j.	4 ½	1.9	Bleu moy.	Rose nul.	Abond.
	25	17me j. Apyrexie depuis 6 jours.	4	3	»	Rose vif.	Très ab.
	5 VIII	Convalescence. Reprise de l'alimentat.	2 ½	1	—	—	Faible.
F.12.	31 X 93	Forme grave, prolongée. 12me jour. T. 40-39.3 (taches depuis 2 jours.	5	2.2	Bleu moy.	Rose nul.	Extrêm. abond.
	15 XI 93	26me jour. T. 39.5-38.5.	5	—	—	—	»
	15 XII 93	Apyrexie depuis 10 jours.	3	0.6	Incolore.	Rose vif.	Faible.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
G. 6½.	6 XI 93	Forme moyenne. 11me jour. T. 39-38. Taches depuis 2 j. (Urine en 24 h.: 500.)	5½	2.8	Bleu foncé.	Rose nul.	Extrêm. abond.
	15	20me jour. Apyrexie depuis 5 j. (Urine en 24 h. : 900.)	3	0.6	—	—	Abond.
	1 XII	Convalescence. (Urine en 24 h. : 1200 cc.)	3	1	Bleu moy.	Rose vif.	Moyen.
G. 12.	27 XI 93	Forme moyenne. 20me jour. T. 39.2-38.5. Taches abondantes le 15me jour.	5	1.8	Orangé pâle.	R. traces.	Extrêm. abond.
	6 XII 93	16me jour. Apyrexie depuis 7 jours. (Urine en 24 h. : 1 lit.)	3	0.4	Bleu traces.	Rose pâle.	Abond.
		Pneumonies et bronchopneumonies.					
F. 12.	18 III 92	Pneumonie franche. T. 39.5.	4½	2.8	Bleu traces.	Rose nul.	Abond.
	21	Crise. Apyrexie.	4	2.4	Bleu foncé.	»	»
G. 8.	16 VIII 92	Pneumonie franche. 9me jour. T. 39.4-36.4.	5	2.2	Bleu moy.	»	»
G. 6.	27 IX 92	Pneumonie franche. 9e jour. Crise. Apyr.	3	2.6	»	»	Très ab.
G. 8.	15 VI 92	Bronchopneumonie. T. 38.5-38.1.	4½	2.6	Bleu pâle.	R. traces.	Abond.
G. 8.	27 I 93	Bronchopn. grippale avec pleurésie sèche. Apyrexie depuis 3 j.	4½	3	Bleu foncé.	Rose pâle.	Abond.
G. 10.	8 II 93	Pneumonie franche. 5me j. T. 40.5-41.3.	5	4.4	Bleu moy.	R. traces.	Abond.
	13	Crise. T. 40.4-37.2.	5	3.8	Bleu foncé.	Rose vif.	Très ab.
	17	Convalescence. Apyrexie depuis 3 jours.	5	3	Bleu très foncé.	Rose très vif.	Extrêm. abond.
H. 63.	25 IV 93	Pneumonie franche. 2me jour d'apyrexie.	5	—	Brunâtre.	—	»
F. 11.	20 VI 93	Aneumonie franche. 7me jour. T. 41-40.	5	1.8	Bleu foncé.	Rose nul.	Très ab.

Age.	Date.	Observations.	Color.	Hum.	Indigo. CHCl³.	Indigo. Solution.	Urobiline.
	23	Apyrexie depuis 2 jours.	3	2.2	—	—	Moyen.
G. 5½.	22 VI 93	Bronchopneumonie. 8me jour. T. 40.1-39.	5	—	—	—	Abond.
	12 VII 93	T. 38-37.6.	4	—	—	—	Très ab.
F. 6.	15 XII 93	Pneumonie franche. 5me j. Apyr. Crise.	4	1.8	Bleu foncé.	Rose vif.	Extrêm. abond.
G. 8.	22 XII 93	Pneumonie franche. 6me jour. T. 40-40.	4½	3	Bleu pâle.	Rose nul.	Très ab.
	27	Apyrexie depuis 4 j.	3	2.2	Bleu foncé.	Rose vif.	Moyen.

Pleurésies.

G. 6.	22 VII 93	Épanchement séreux. Ponction de 400 cc. le 19. 19me j. T. 39.2-38.3.	4½	—	—	—	Très ab.
F. 6.	28 VIII 93	Épanchement séreux. Ponction de 400 cc. le 26. 15me j. T. 38.5-38.2.	3	1.5	Bleu moy.	Rose nul.	Très ab.
G. 7.	22 II 93	Épanchement purulent post-pneumonique. 7me jour. T. 38.2-37.6. Empyème le 4 mars.	5	4.8	Bleu pâle.	»	Extrêm. abond.
	17 III 93	Apyrexie. Drainage.	3	1.4	Bleu foncé.	Rose nul.	Très fbl.
G. 4½.	25 III 93	Épanchement purulent depuis env. 3 semaines. T. 38-37.5. Ponction le lendemain.	—	2	Extr. foncé.	Rose pâle.	Abond.

Appendice. — Recherche de l'indigo bleu.

(Observations faites antérieurement à celles des tableaux précédents.)

Diphtérie. Angine grave : abondant.
» Croup; forme légère : traces.
» Angine légère . traces.
» Angine moyenne : traces, puis assez abondant.
» Angine grave : abondant.
» Angine légère : abondant.

Diphtérie. Angine légère : traces.
» Angine très légère : nul.
» Croup; forme légère : faible.
» Angine très légère : nul.
» Angine moyenne : abondant.
» Angine très grave : très abondant.
» Croup; forme grave : très abondant (7 examens; l'indigo augmente avec l'aggravation).
» Angine moyenne : abondant.
» Croup; forme légère : traces.
» Angine grave : abondant.
Scarlatine. Fin de l'éruption : abondant.
» 3me jour : traces.
» 5me jour : traces.
» Éruption : abondant.
» 3me jour : faible (mort le lendemain, adynamie).
» Anasarque : faible, puis traces. Mort.
» 3me jour : faible, puis traces.
» 2me jour : nul.
» Forme grave : abondant.
» Forme grave (mort) : abondant.
Rougeole. Forme grave : très abondant.
Diarrhée infantile : très abondant.
» nul.
Bronchopneumonie double : très abondant.
Pneumonie franche : abondant.
Fièvre typhoïde, forme légère : traces (15me jour).
» » » (11me jour).
» » peu abondant (9me jour).
Néphrite scarlatineuse : abondant (guérison).
» *chronique interst. :* très faible (teinte rose vif de la solution surnageant le chloroforme).
Abcès. Fosse iliaque, cachexie : très abondant.
» Ossifluent vertébral : assez abondant, puis très abondant.
» Ganglionnaire inguinal : abondant.
» Ossifluent vertébral : très abondant.
» Sous-diaphragmatique : faible.
» Coxalgie; fistules : nul.
» Péritypblite : faible, puis très abondant.
» Carie du genou : nul.
Méningite tuberculeuse : nul (1 examen).
Péritonite tuberculeuse : abondant.
Chlorose : abondant (rose abondant).
» assez abondant et traces (rose assez abondant).
» faible quantité (rose très abondant).

Paralysie infantile; paraplégie : faible quantité et traces.
Paralysie pseudohypertrophique : nul (1 examen).
Insuffisance mitrale : faible (rose abondant).
Troubles digestifs : indigo rouge; le chloroforme se dépose coloré en rouge carmin.
Grippe fébrile : indigo bleu abondant pendant la période d'état; faible à la convalescence, mais avec teinte rose vif de la solution.
Neurasthénie : faible quantité (rose très abondant).
NB. Chaque ligne se rapporte à un cas de la maladie indiquée.

Conclusions.

On peut établir dans l'urine trois groupes principaux de pigments : l'indigo urinaire et ses variétés, les dérivés humiques, les urobilines.

A l'état normal et à l'état pathologique l'indigo urinaire présente de grandes variations quantitatives. La condition prochaine la plus évidente de son augmentation est l'état saburral et infectieux des voies digestives, la diarrhée. Il augmente généralement pendant la période d'état des maladies et diminue à la convalescence. Dans la diphtérie, ses variations sont assez proportionnelles à l'intensité de la maladie et peuvent fournir un élément de pronostic.

L'indigo bleu soluble dans le chloroforme est mélangé parfois ou remplacé beaucoup plus rarement par la variété rouge. Il est souvent accompagné de pigments roses mal déterminés, insolubles dans le chloroforme et qui augmentent dans des conditions inverses de l'indigo, particulièrement sous l'influence de la constipation et dans les urines des convalescents.

La coloration foncée que prend l'urine par ébullition prolongée avec l'acide chlorhydrique est due pour une large part aux dérivés humiques. Elle augmente pendant la période d'état des maladies infectieuses et diminue à la convalescence; l'augmentation est souvent en rapport avec l'intensité et la gravité de la maladie. Elle ne présente pas de relation constante ni avec la quantité de l'indigo ni avec celle de l'urobiline.

L'urobiline en solution alcoolique zinco-ammoniacale a presque toujours présenté au spectroscope, outre la raie connue près de F, deux raies accessoires. L'une dans le jaune, l'autre dans le rouge, et, après acidification de cette solution, trois

raies accessoires, l'une dans le vert, les deux autres plus ténues dans l'orangé et le jaune.

L'urine normale renferme toujours de l'urobiline qui en est le principal pigment. Les conditions les plus habituelles de l'augmentation sont la fièvre, l'état saburral des voies digestives, les troubles hépatiques.

L'urobiline augmente au cours des maladies infectieuses fébriles, atteint son maximun après le début de la fièvre, et se maintient encore à un taux élevé alors que celle-ci a déjà cessé depuis quelque temps. Cette élimination tardive est d'autant plus forte que la période fébrile a été plus prolongée.

La diphtérie se caractérise, au milieu des autres maladies infectieuses, par ses urines généralement pâles et peu riches en urobiline.

En injection sous-cutanée l'urobiline ne s'est pas montrée toxique pour le cobaye (0,20 par kilogr.), ni pour le rat (0,60 par kilogr.).

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, Octobre 1894.

DE L'ABSORPTION DE LA GRAISSE

DANS LES

SACS LYMPHATIQUES DE LA GRENOUILLE ET DE LA TORTUE

FORMATION CONSÉCUTIVE D'EMBOLIES GRAISSEUSES

Par J.-L. PREVOST[1]

Depuis quelques années on a fréquemment employé dans le traitement des maladies pulmonaires des injections d'huile, faites dans le tissu cellulaire sous-cutané. C'est surtout l'huile de foie de morue, souvent additionnée de créosote ou de guayacol à laquelle on a eu recours. La quantité d'huile injectée ainsi a été souvent considérable, cette injection a pu être généralement faite sans accident, et, d'après les cliniciens qui y ont eu recours, son absorption serait complète en quelques jours. Le processus de cette absorption est encore obscur, et il est probable que le riche réseau lymphatique du tissu cellulaire sous-cutané en est le principal intermédiaire.

Ce sont ces faits qui m'ont engagé à rechercher comment se comportait l'huile introduite dans les sacs lymphatiques des grenouilles et dans des espaces lacunaires analogues situés sous la peau et sous la carapace de la tortue.

On sait que les reptiles et les batraciens offrent une disposition spéciale du système lymphatique. Il n'existe pas chez eux de vaisseux lymphatiques proprement dits, mais de vastes espaces situés sous la peau qui ont reçu le nom de sacs lymphatiques et qui représentent un système lymphatique lacunaire.

[1] Un résumé de ce mémoire a été communiqué à la *Société de physique et d'histoire naturelle de Genève* dans sa séance du 10 octobre 1894.

« Le plus important est le sac dorsal. Entre les différents « muscles, dit Ranvier [1], et dans leur épaisseur il existe des « espaces semblables, dont la disposition essentielle est la même « quoiqu'ils n'aient pas reçu de nom spécial. Derrière les vis- « cères se trouve la citerne retro-péritonéale. Enfin le péri- « toine lui-même doit être considéré comme un vaste sac lym- « phatique dans lequel plongent les viscères, une injection faite « lentement et avec une masse pénétrante arrive facilement des « sacs sous-cutanés au système lymphatique tout entier. »

Ce système lacunaire est on le sait en communication avec les cœurs lymphatiques dont les battements indépendants de ceux du cœur sanguin ont une influence sur la circulation de la lymphe ou des liquides qui peuvent être introduits dans les sacs lymphatiques.

Les cœurs lymphatiques ont été le sujet de nombreux travaux et de discussions relatives à l'auteur qui a le premier constaté leur existence. Les travaux de J. Muller, Panizza, Weber, Valentin, Eckhard et d'autres sont restés célèbres à cet égard. Leur étude a été reprise par M. le prof. Ranvier qui après un historique détaillé de cette question rend compte de ses importants travaux personnels qui éclairent, par une étude histologique très soignée, bien des points restés obscurs jusqu'à lui.

Depuis lors, M. le prof. Schiff [2] a publié sur ce sujet un important mémoire relatif surtout à l'innervation des cœurs lymphatiques. En consultant d'anciens auteurs il a découvert que Pierre Smith avait déjà en 1792, signalé l'existence des cœurs lymphatiques et avait montré que « lorsqu'on injecte dans une « de ces vésicules du mercure ou de la colle colorée on arrive « facilement à injecter tout le système des vaisseaux rouges ; « mais qu'au contraire en injectant les vaisseaux du cœur, on « ne remplit jamais ces vésicules. » Cette expérience oubliée a été depuis, amplement confirmée par les travaux de Ranvier.

La structure lacunaire du système lymphatique de la grenouille est très favorable à l'absorption des substances qui y sont facilement introduites, elle est une voie expérimentale pré-

[1] L. Ranvier. Leçons d'anatomie générale faites au Collège de France. Année 1877 - 1878. p. 332. Paris J.-B. Baillière et fils. 1880

[2] M. Schiff. Remarques sur l'innervation des cœurs lymphatiques des batraciens anoures. *Recueil zoologique suisse.* T. I et II, 1884 et 1885.

cieuse pour l'étude des poisons. On sait avec quelle rapidité les toxiques pénètrent du sac lymphatique dorsal dans tout l'organisme. Mais cette facile pénétration est quelquefois une cause d'erreur et explique des effets à distance qui peuvent faire illusion à l'expérimentateur. L'absorption peut même s'effectuer sur des grenouilles dont le cœur sanguin a été enlevé. Comme l'a montré Goltz, le système nerveux joue dans ce cas, un rôle fort important [1].

Je n'ai pas connaissance d'expériences d'injections de substances grasses et d'huile en particulier, faites chez la grenouille vivante. Ces injections donnent quelques résultats intéressants que j'ai pu constater dans les expériences fort nombreuses que j'ai faites à cet égard et que je vais résumer ici.

Les faits qui en découlent serviront peut-être à éclairer le processus de l'absorption de l'huile injectée chez l'homme dans le tissu sous-cutané.

§ 1. *Embolies pulmonaires.*

Quand on injecte dans le sac lymphatique dorsal ou dans un des autres espaces analogues (péritoine) de la grenouille une certaine quantité d'huile stérilisée ou non, émulsionnée ou non, on peut bientôt se convaincre que la substance grasse pénètre peu à peu dans le système circulatoire. C'est dans les poumons que la graisse se montre d'abord en y formant de vraies embolies graisseuses. On constate au microscope, sur des parcelles de poumon portées sous l'objectif, que la graisse forme une sorte de lacis aréolaire entre les mailles duquel se trouvent les cellules pulmonaires. Ce lacis est formé par le riche réseau capillaire pulmonaire qui est plus ou moins complètement pénétré par l'huile.

Au début de la pénétration, les embolies se montrent sous la forme de simples globules gras qui s'allongent plus ou moins et prennent des formes de plus en plus irradiées ou anfractueuses, d'apparence amiboïde, suivant que la graisse a envahi un domaine capillaire de plus en plus considérable.

[1] Goltz Ueber die Aufsaugung etc. (De l'absorption et du transport des poisons après l'interruption de la circulation du sang). *Pflüger's Archiv* IV 147. — *Le même.* Ueber den Einfluss der Nervencentren etc. (De l'influence des centres nerveux sur l'absorption). *Pflüger's Archiv* V. 53. — Voyez à ce sujet, l'analyse que j'ai faite de ces deux mémoires. *Arch. des Sciences de la Bibl. Univ.* Janvier 1872. J.-L. P.

Les embolies disséminées se montrent dès le premier jour (Exp. XI, XII, XIII), mais au bout de quelques jours l'infiltration graisseuse ne tarde pas à s'accroître et le réseau capillaire peut être envahi en entier.

J'ai pu bien voir l'obstacle que ces embolies graisseuses causent dans la circulation du poumon, en observant au microscope la circulation de cet organe. Cette opération est facile chez les grenouilles anesthésiées ou curarisées, on voit très bien le sang prendre les voies collatérales quand une barrière lui est opposée par l'embolie qui obstrue en un point le réseau; souvent sous les yeux de l'observateur des globules graisseux s'accumulent dans quelques capillaires et les obstruent.

Ces embolies offrent généralement un aspect dentelé et anfractueux de forme amiboïde, ce qui vient de ce qu'elles pénètrent dans plus ou moins de capillaires voisins. Cette forme m'intrigua beaucoup lors de mes premières observations et j'hésitai d'abord à admettre que la graisse occupât le système sanguin, mais une observation plus soignée ne m'a plus laissé de doute à cet égard.

J'ai pu d'autre part, chez des grenouilles curarisées ou éthérisées, observer la circulation pulmonaire, puis injecter dans le ventricule au moyen d'une seringue de Pravaz, quelques gouttes d'huile. On voit alors l'huile pénétrer dans le poumon, s'infiltrer dans le réseau capillaire et y former des amas amiboïdes, dentelés, ayant absolument la même forme, la même apparence que ceux qui se sont formés spontanément après l'injection d'huile dans le sac lymphatique (Exp. XXVII, XXVIII).

En traitant des parcelles de poumon par l'acide osmique on fait paraître plus évidente encore l'huile formant embolie.

La pénétration des poumons par l'huile peut être complète au bout d'un temps plus ou moins long, elle peut être plus ou moins complète et facile selon les sujets, sans que j'aie pu me rendre un compte satisfaisant de ces différences. Il est des grenouilles chez lesquelles on constate une pénétration très complète des poumons au bout de quelques jours, une semaine par exemple; il en est d'autres chez lesquelles la pénétration a été imparfaite même au bout de plusieurs semaines. Habituellement dès le lendemain on peut constater la présence d'embolies graisseuses pulmonaires.

La quantité d'huile injectée joue un certain rôle, mais cependant j'ai vu aussi des exceptions à cet égard.

A l'origine mes injections étaient habituellement d'environ un centimètre cube (Exp. I à V.); plus tard j'observai que cette quantité remplissait généralement trop le sac lympathique, surtout chez les grenouilles peu volumineuses, et j'ai obtenu des résultats souvent meilleurs en introduisant simplement de 0,10 à 0.50 centigrammes d'huile (Exp. VII à XIV).

Dans quelques cas une stérilisation imparfaite de l'huile a provoqué une suppuration du sac lymphatique qui parut être plutôt un obstacle à l'absorption de l'huile.

Depuis lors j'ai toujours pris la précaution de stériliser par la chaleur l'huile injectée en la chauffant jusqu'à 130 à 150°; la suppuration a pu être évitée, mais l'absorption n'a pas toujours présenté la même énergie chez toutes les grenouilles simultanément opérées.

Je pensai que la blessure des parois du sac lymphatique par l'extrémité de ma seringue pouvait être la cause d'une pénétration plus rapide de la graisse dans le torrent circulatoire. Cet accident peut avoir eu quelquefois une certaine influence, mais dans des expériences où je me suis mis tout à fait à l'abri de cette cause d'erreur, j'ai observé aussi des différences individuelles remarquables que je ne puis m'expliquer, mais qu'il est bon de signaler.

La pénétration de l'huile jusque dans les ramifications de l'arbre vasculaire pulmonaire peut être assez complète pour modifier l'aspect du poumon desséché. J'ai souvent comparé des poumons de grenouille saine insufflés et desséchés à l'air, avec des poumons d'autres grenouilles chez lesquelles on avait fait une injection huileuse dans le sac lymphatique. Tandis que les poumons sains sont cassants et transparents comme de la baudruche, les poumons pénétrés par la graisse sont plus opaques et offrent une élasticité toute spéciale qui démontre que l'huile absorbée a été assez abondante pour modifier leur constitution physique.

On peut très bien en étalant dans l'eau des parcelles de ces poumons desséchés après insufflation, observer les embolies graisseuses qui deviennent aussi nettes que sur un poumon frais.

C'est surtout à l'injection d'huile d'olive stérilisée que j'ai eu recours dans mes expériences; l'huile de foie de morue que je pensais être, comme huile animale, plutôt plus absorbable ne m'a pas fourni de meilleurs résultats. Le lait a été au contraire plus

rapidement et plus facilement absorbé que l'huile et j'ai pu constater bientôt les fines granulations grasses du lait dans les capillaires pulmonaires. Mais la circulation étant moins entravée, le phénomène d'embolie fut moins accusé qu'avec l'huile, on pouvait simplement grâce à la présence des globules gras de petit diamètre, reconnaître la présence du lait tranporté dans les poumons (Exp. XV à XXII).

Chez plusieurs grenouilles l'injection de lait dans le sac lymphatique a produit dès le lendemain une réplétion complète du système vasculaire pulmonaire par des globules graisseux de petit diamètre. Les globules graisseux du lait restent généralement indépendants les uns des autres, remplissant les capillaires de petites sphères juxtaposées; les globules gras ne se réunissent pas en blocs pour former ces amas amiboïdes comme c'est le cas de l'huile non émulsionnée.

J'ai obtenu les mêmes effets en introduisant le lait dans le sac péritonéal au lieu du sac dorsal (Exp. XXII).

Les émulsions d'huile faites au moyen de la gomme, ont été généralement plus rapidement absorbées que l'huile en nature, mais j'ai peu multiplié ces expériences.

J'ai dans plusieurs expériences employé de l'huile colorée par diverses substances sans grand avantage, car l'huile non colorée est très facile à reconnaître sous le champ du microscope et tranche avec les tissus voisins.

La substance colorante même dissoute dans l'huile a souvent été séparée par l'absorption et les embolies paraissaient incolores (Exp. XXIII, XXIV).

Dans plusieurs expériences j'ai introduit du mercure dans le sac dorsal, mais je n'ai obtenu aucun résultat. Ces grenouilles n'ont montré aucun trouble physiologique, si ce n'est que leur centre de gravité était déplacé pendant la nage à cause du poids du mercure, ce qui donnait à ces animaux un aspect bizarre. Je n'ai jamais pu constater la pénétration du mercure dans les vaisseaux pulmonaires. Contrairement à ce qui arrive pour l'huile, le mercure est resté non absorbé dans les sacs lymphatiques dans lesquels je l'avais introduit (Exp. XXV).

L'immersion d'une grenouille dans l'huile, pendant plusieurs jours, ne m'a non plus donné aucun résultat, il ne s'est point produit chez elle d'embolies. (Exp. XXVI).

§ 2. *Tortues.* (Exp. XXIX à XXXI.)

Des expériences analogues ont été pratiquées sur quelques petites tortues. J'ai chez elles injecté l'huile soit à la base du cou soit dans la cavité abdominale au-dessous de la carapace. Je conservai ces animaux pendant plusieurs semaines et quand je les sacrifiai, je trouvai dans les poumons des accumulations d'huile formant des masses amiboïdes comme chez la grenouille. Chez l'une d'elles l'huile avait aussi envahi les capillaires du cerveau.

Deux de ces tortues moururent spontanément, mais elles avaient été mal soignées, elles restèrent longtemps au laboratoire sans prendre de nourriture et la cause de la mort ne peut certes être attribuée à l'embolie graisseuse qui fut limitée.

Ces expériences m'ont simplement démontré que le même phénomène d'embolie graisseuse par injection d'huile dans les sacs lymphatiques peut se produire chez la tortue, mais elles n'ont pas été assez nombreuses, ni assez suivies pour que j'insiste sur elles.

§ 3. *Embolies généralisées.*

Si j'ai parlé en premier lieu de la pénétration de la graisse dans les poumons dans le cas d'injection huileuse dans les sacs lymphatiques, c'est qu'elle a la première attiré mon attention et fut le sujet de mes premières recherches. Je m'aperçus bientôt que la pénétration de l'huile dans les vaisseaux pulmonaires n'est pas un phénomène isolé. Il se forme en effet des embolies graisseuses dans tout le système circulatoire, mais la pénétration de la graisse dans les poumons est le premier stade et les embolies multiples ne se produisent que consécutivement ou du moins plus tardivement que les embolies pulmonaires.

Quelques jours après l'injection, en observant les capillaires des membranes interdigitales ou de la langue, on peut voir de petits globules graisseux circulant dans ces vaisseaux. Ils s'arrêtent en certains points et les obstruent par embolie graisseuse en y suspendant la circulation qui gagne les voies collatérales. Le nombre des capillaires obstrués est variable et augmente à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'injection huileuse. Absente les premiers jours, on voit bientôt cette

obstruction s'accuser de plus en plus lorsqu'on observe la patte de la grenouille en expérience à quelques jours de distance.

Le nombre des embolies capillaires digitales était pour moi un critérium qui m'indiquait facilement le degré qu'avait atteint le phénomène.

Toujours la pénétration embolique pulmonaire a été beaucoup plus accusée que celle des pattes, dans lesquelles il fallait souvent chercher les globules gras, lorsque les poumons en étaient déjà gorgés.

D'autre part la pénétration des vaisseaux de la membrane interdigitale peut être considérable et une forte proportion de ce réseau obstruée de manière à suspendre la circulation sanguine dans des départements étendus.

L'observation de la circulation de la membrane interdigitale est connue de tous ceux qui ont quelque peu pratiqué le microscope. J'insisterai cependant sur quelque détails concernant cette observation.

Dans mes premières expériences j'avais l'habitude de fixer au moyen d'épingles les bords de la patte de la grenouille en expérience. L'animal était placé sous le champ du microscope ou sur une plaque de liège perforée en un point, ou sur une plaque de verre sur laquelle on avait collé un morceau de liège troué de manière à laisser passer les rayons lumineux.

Les piqûres de la patte ont le grand inconvénient, en provoquant de la douleur, de modifier la circulation capillaire, en excitant la contraction vaso-motrice; d'autre part elles forment de petites plaies qui ne sont pas sans inconvénient pour des observations successives faites sur le même animal.

C'est pour cela que je préfère beaucoup actuellement observer la grenouille immobilisée en l'enveloppant d'un linge ou d'un lac qui l'enroule comme une momie. On peut très bien alors maintenir avec les doigts sous le champ du microscope, la patte étalée, la grenouille étant placée sur une large plaque de verre.

L'excitation produite au moment où l'on immobilise la grenouille suffit habituellement pour suspendre pendant quelque temps la circulation de la patte par contraction vaso-motrice que l'on peut considérer comme émotive. En attendant un moment on voit bientôt le cours de la circulation se rétablir et se maintenir énergique, le courant circulatoire pénètrant jusque dans les dernières ramifications vasculaires. Les veines se distinguent

très facilement, on le sait, des artères et on voit le courant se faire en sens opposé dans les deux espèces de vaisseaux. On voit ainsi facilement de petites gouttelettes de graisse circuler dans ces vaisseaux, s'arrêter dans des capillaires dont le diamètre est souvent assez étroit pour ne laisser passer que les globules sanguins un à un; les globules huileux ne tardent pas à produire des bouchons emboliques qui obstruent un certain nombre de vaisseaux.

J'ai cherché à me rendre compte de l'endroit où se fait le plus fréquemment l'obstruction vasculaire, et j'ai acquis la conviction que c'est surtout dans les capillaires veineux..

L'observation du passage de la graisse est plus difficile à constater dans les artérioles que dans les veinules, parce que le calibre des artérioles est plus ténu, leurs parois plus épaisses, le courant circulatoire plus rapide. J'ai cependant plusieurs fois pu voir passer dans une artériole des globules huileux, mais on les observe beaucoup plus nombreux et plus facilement dans les veines. Je pense que dans les artérioles et les capillaires artériels la pression sanguine étant plus forte grâce à l'impulsion cardiaque les globules d'huile sont entraînés jusque dans les capillaires veineux dans lesquels ils sont plus facilement arrêtés. Les globules huileux s'accumulent souvent, restant isolés les uns des autres, mais dans d'autres cas au contraire ils se réunissent et forment une embolie allongée qui obstrue une petite veinule réunion des capillaires qui ont amené la graisse. J'ai déjà dit que les globules de lait restaient toujours isolés les uns des autres contrairement à ceux de l'huile.

Le *système nerveux* central est un siège très fréquent et très riche de l'embolie graisseuse. En plaçant sous le champ du microscope de petites parcelles des hémisphères cérébraux on voit un grand nombre de capillaires oblitérés par des globules d'huile allongés dans le petit vaisseau. Cette pénétration de la graisse dans les vaisseaux du cerveau peut être très accusée et paraître même presque généralisée.

J'ai pu par de nombreuses observations me convaincre qu'elle est toujours consécutive à celle des poumons. Dans bien des cas les poumons étaient déjà gorgés de graisse sans que j'aie pu en retrouver dans les capillaires du cerveau. Jamais d'autre part je n'ai pu constater l'existence d'embolies dans la substance cérébrale sans qu'il y en ait dans les poumons. Comme pour la

membrane interdigitale l'embolie pulmonaire précède l'embolie qui se fait dans les vaisseaux du système nerveux central.

L'observation de ces capillaires cérébraux chez des animaux qui ont reçu une injection de lait montre bien que là aussi ces globules restent indépendants les uns des autres au lieu de s'unir en masses allongées comme cela est le cas avec l'huile non émulsionnée.

Peau et muscles. — On retrouve aussi les mêmes embolies dans les vaisseaux cutanés dans la peau des membres postérieurs et antérieurs, et même que dans des petits vaisseaux des muscles profonds des cuisses, ou dans des parcelles recueillies dans les divers muscles du corps.

Bref la formation d'embolies graisseuses est générale mais débute par les poumons et se généralise ensuite. La réplétion du réseau vasculaire pulmonaire est le début du phénomène, les capillaires pulmonaires pouvant être déjà gorgés de graisse lorsque la pénétration est encore au début dans le reste du torrent circulatoire.

§ 4. *Effets physiologiques.*

Quand on se rapporte aux phénomènes graves que produit l'embolie graisseuse chez les mammifères et l'homme en particulier, on peut être à juste titre étonné de la fréquente innocuité que présente l'embolie graisseuse, chez les grenouilles et les tortues.

J'ai pu conserver pendant des semaines et même pendant des mois des grenouilles dont le système vasculaire était gorgé d'huile sans qu'elles parussent s'en ressentir. Bien mieux des grenouilles d'hiver, épuisées par une longue abstinence, paraissaient même se trouver bien de ce traitement.

Cependant plusieurs grenouilles qui ont succombé ont été trouvées gorgées d'huile, jusque dans les dernières limites du système capillaire : cette embolie généralisée n'est pas sans avoir eu d'influence sur la terminaison fatale (Exp. IV, V).

J'ai pu notamment constater ce fait chez des grenouilles vivaces récemment pêchées. Plusieurs de ces animaux avaient été opérés de la même façon ; chez l'une d'elle la pénétration de la graisse se montra rapidement généralisée, je constatai son abondance dans les vaisseaux de la membrane interdigitale, tandis que les autres grenouilles simultanément opérées en étaient

beaucoup moins abondamment infiltrées. La grenouille la plus infiltrée de graisse succomba et j'en trouvai l'explication dans la généralisation de l'embolie capillaire constatée à l'autopsie (Exp. V).

Dans le premier stade, lorsque les poumons seuls sont gorgés d'huile qui n'a que peu pénétré dans le système circulatoire général, les symptômes sont à peu près nuls. La respiration peut paraître moins active, mais grâce à la respiration cutanée, l'animal ne souffre pas de troubles de l'hématose.

Il n'en est pas de même chez les grenouilles dont le système vasculaire général s'est injecté de graisse, on constate souvent une certaine torpeur, l'animal est moins vif, devient faible, les réactions du système nerveux central sont moins accusées et, en fin de compte, cette torpeur générale est alors suivie de la mort de l'animal. Dans ces cas, les vaisseaux de tous les organes étaient gorgés de graisse. Je retrouvai les capillaires du cerveau, ceux de la peau, ceux des interstices musculaires, bref tout le système injecté par l'huile qui avait pénétré tout l'organisme (Exp. IV, V).

Mais je le répète, il est des cas dans lesquels je fus étonné de trouver une injection huileuse qui avait pénétré dans les petits vaisseaux du cerveau et des organes sans avoir entraîné de modifications physiologiques importantes. Il faut en tout cas que l'injection soit très générale pour qu'elle entraîne la mort.

Quand on fait pénétrer directement l'huile dans le ventricule on observe assez rapidement les symptômes graves dont je viens de parler et l'animal ne survit pas plus d'un jour à une injection quelque peu copieuse.

Les injections de lait ont plus rapidement envahi tout le système capillaire des grenouilles en expérience et ont produit plusieurs fois la mort au bout de quelques jours. Le système vasculaire dans les cas de terminaison fatale s'est montré très complètement pénétré par les granulations graisseuses du lait (Exp. XV, XVI, XVII).

Dans plusieurs cas les grenouilles survécurent fort longtemps à l'injection et en les sacrifiant, je trouvai des embolies, moins abondantes que chez des grenouilles opérées en même temps, de la même façon et qui avaient succombé plusieurs semaines auparavant (Exp. XXII). Je me demande devant ces faits si les embolies huileuses ne sont pas susceptibles de se résorber

et l'animal de guérir. C'est là un fait qui me semble probable, quoique je sois incapable de l'affirmer d'une façon catégorique, car, comme je l'ai dit, l'absorption de l'huile injectée de la même façon et en même quantité à une série de grenouilles de même espèce et de même taille, n'est pas toujours identique : l'idiosyncrasie, ou des circonstances que je n'ai pu saisir, faisant souvent varier le résultat.

§ 5. *Processus de l'absorption de l'huile.*

Ces faits expérimentaux montrent avec évidence que les liquides gras comme l'huile sont absorbés dans les sacs lymphatiques des grenouilles et des tortues. Cette huile transportée dans le système veineux parvient au cœur, traverse les poumons où la graisse forme des embolies qui remplissent plus ou moins complètement le système capillaire de ces organes. Quand c'est de l'huile non émulsionnée qui a été injectée dans l'un des sacs lymphatiques, il se forme des amas qui prennent un aspect tout spécial de masses amiboïdes, ce qui provient de ce que l'huile s'est infiltrée dans plusieurs capillaires voisins, en dessinant leur disposition aréolaire, autour des cellules pulmonaires. Si c'est une émulsion ou du lait qui a été injecté les globules graisseux de diamètre moindre restent généralement isolés et les capillaires sont remplis de petites sphères séparées les unes des autres.

L'huile s'arrête en partie dans le réseau capillaire des poumons, qu'elle remplit peu à peu. Lorsque la pénétration a acquis une certaine étendue, le réseau capillaire est franchi, et l'huile arrive plus ou moins abondante dans le ventricule d'où elle est projetée dans le système artériel général. On voit alors les globules gras circuler dans la membrane interdigitale des pattes et obstruer bientôt, d'abord des capillaires veineux, puis quelquefois des vaisseaux plus ou moins volumineux. L'observation de la langue peut fournir le même résultat, et on y constate sur le vivant de nombreux vaisseaux obstrués par des embolies graisseuses. A ce moment, si l'on sacrifie l'animal, ou s'il meurt spontanément, on trouve des embolies graisseuses dans tout le système vasculaire : le cerveau, les muscles, la peau, etc., etc.

Comment la pénétration de l'huile se fait-elle des sacs lymphatiques dans les vaisseaux pulmonaires ? c'est là un poin

qui paraît élucidé par les recherches de Ranvier. Cet auteur insiste, comme je l'ai dit, sur la multiplicité des sacs lymphatiques de la grenouille, le péritoine représentant aussi pour lui un vaste sac lymphatique analogue aux autres. Mes expériences m'ont montré que l'absorption de l'huile s'y fait aussi facilement que dans le sac dorsal et est suivie des mêmes conséquences d'embolies graisseuses généralisées.

« ... La communication du système lymphatique avec le système sanguin n'est pas aussi étroite, dit Ranvier, chez les batraciens que chez les mammifères. La lymphe débouche dans le système veineux des batraciens par quatre orifices, et les cœurs lymphatiques placés à leur niveau, ont pour fonction de la rassembler et de la pousser dans le torrent circulatoire.

« ..... Chaque cœur lymphatique est placé au confluent d'un certain nombre d'entonnoirs polyédriques juxtaposés et rayonnant autour de lui. Au sommet de chacun de ces entonnoirs se trouvent, au lieu de vaisseaux, des ouvertures simples ou multiples, que j'ai désignées sous le nom de pores lymphatiques et par lesquels le cœur puise autour de lui la lymphe qu'il projette dans le système veineux. [1] »

La communication du système lymphatique avec le système veineux a été aussi étudiée et élucidée par Ranvier.

Il est intéressant, je le pense, de rappeler ce que nous dit cet auteur à cet égard, en représentant dans une planche la disposition anatomique qu'il décrit.

« En insufflant de l'air dans le cœur lymphatique, J. Muller avait vu se gonfler les veines voisines et il avait conclu de cette observation à la communication par les veines entre le cœur lymphatique et le cœur sanguin. Voici le procédé que j'ai employé pour déterminer ces rapports :

« Le cœur lymphatique antérieur étant découvert, j'y pousse au moyen d'une seringue à injection hypodermique, munie d'une canule à extrémité tranchante, une masse de gélatine au bleu de Prusse, chauffée seulement à une température de 34 à 35 degrés centigrades. On voit la vésicule se remplir, puis la veine efférente, et successivement la veine jugulaire, les veines brachiales, la veine cave supérieure, le sinus veineux.

« En disséquant avec précaution la région, on reconnaît que la veine efférente se dégage directement de l'extrémité anté-

[1] Ranvier. loc. cit. p. 333.

rieure du cœur lymphatique et va se jeter après un trajet à peu près rectiligne, dans la veine jugulaire à la région temporale. La longueur de cette veine est relativement considérable, elle a 6 millimetres.

« Ainsi l'on peut injecter le système veineux par le cœur lymphatique ; ne pourrait-on pas faire l'inverse ? Nous l'avons essayé, et avec le même résultat négatif que les observateurs qui nous ont précédé. Quand on injecte le système veineux, toutes les veines que je viens de nommer, veine jugulaire, veines brachiales, veines efférentes des cœurs lymphatiques se remplissent, mais l'injection s'arrête au niveau du col de la vésicule comme s'il y avait un jeu de valvules en ce point. En effet, si l'on regarde par transparence l'origine de la veine efférente sur un animal ainsi injecté, on voit, à ce niveau, un relief semi-lunaire qui ne laisse aucun doute à cet égard. Cette disposition concorde d'ailleurs avec celle qu'a signalée Weber dans les veines efférentes des cœurs lymphatiques du python. Jean Müller, dit avoir insufflé des vaisseaux lymphatiques afférents. Je n'ai pas réussi à en injecter, j'ai rempli seulement les espaces lymphatiques environnants, ce qui me fait supposer que la lymphe arrive dans le cœur directement et sans l'intermédiaire de canaux proprement dits.

« Pratiquées dans le cœur postérieur, les injections par piqûre donnent des résultats analogues à ceux que nous venons de décrire. Jamais on ne voit la masse pénétrer dans les vaisseaux lymphatiques; après avoir rempli le cœur elle file par sa veine efférente, qui se dégage à son côté interne et antérieur, dans la veine sciatique, puis dans les veines rénales, la veine cave inférieure et enfin, si on poursuit l'injection, elle remplit le cœur sanguin et le système artériel. La veine efférente du cœur lymphatique postérieur est très courte; elle n'a guère qu'un millimètre, et se jette tout de suite dans la veine sciatique qui est située immédiatement au-dessous[1]. »

D'autre part, Ranvier décrit des vaisseaux sanguins dans les parois des sacs lymphatiques; ces vaisseaux pourraient peut-être jouer un rôle dans les phénomènes que j'étudie et être des voies de pénétration de la graisse dans le système veineux.

Il paraît bien démontré par les travaux de Ranvier, que les liquides injectés dans les sacs lymphatiques passent dans les

[1] Ranvier, *loc. cit.*, p. 244.

veines par l'intermédiaire des veines efférentes des cœurs lymphatiques, qui jouent un rôle dans le mécanisme de la circulation de la lymphe ou des liquides contenus dans les sacs lymphatiques.

§. 6. *Preuves de l'indépendance des systèmes veineux et artériel dans le ventricule unique de la grenouille.*

Mes expériences me paraissent prouver d'une façon bien nette que, quoique la grenouille n'ait qu'un seul ventricule, le mélange du sang provenant des deux oreillettes n'y est cependant pas aussi intime qu'on pourrait le penser au premier abord.

Comme j'ai déjà insisté sur cette particularité, l'huile ne pénètre jamais dans la circulation générale avant que le réseau capillaire pulmonaire soit à peu près rempli. Ce n'est qu'au bout de quelques jours après l'injection d'huile dans le sac lymphatique ou le péritoine que l'on voit circuler dans la membrane interdigitale ou dans la langue des globules d'huile y formant bientôt embolies. Or, si l'animal est sacrifié à ce moment, on trouve les capillaires pulmonaires remplis de graisse. Souvent, d'autre part, les poumons contiennent déjà une notable quantité d'embolies alors qu'on n'en discerne pas trace dans les capillaires des autres organes. Pour le cerveau en particulier l'observation est très facile : si l'on écrase entre deux lames de verre une parcelle de la substance cérébrale, les capillaires sont si apparents que la moindre particule graisseuse contenue dans leur intérieur est impossible à méconnaître.

Il faut admettre par conséquent, que l'huile, qui a pénétré dans les veines par les sacs lymphatiques, est parvenue au ventricule par l'intermédiaire de l'oreillette droite dans laquelle se déverse la veine cave. Cette pénétration se fait peut-être par la veine lymphatique, peut-être par les veines des parois du sac lymphatique. Quelle qu'en soit la voie, l'huile doit être projetée dans le système pulmonaire par le ventricule. Ce n'est que lorsque cette huile a rempli les capillaires des poumons, qu'elle pénètre dans la grande circulation.

Ce fait n'aurait rien d'étrange si la grenouille possédait comme les reptiles et les animaux à sang chaud deux ventricules. Puisqu'elle n'en a qu'un, il faut admettre que le sang qui vient de chaque oreillette ne s'y mélange pas. On voit que no-

tre expérience d'injections huileuses a une portée de physiologie générale qui la rend intéressante.

La pénétration de tout le système est beaucoup plus rapide avec les injections de lait qui se généralisent habituellement dès le lendemain et même plus tôt; avec l'huile non émulsionnée, les embolies pulmonaires existent dès le lendemain, mais ne se rencontrent dans le système capillaire général (peau, cerveau, etc.) qu'au bout de plusieurs jours, quand les poumons sont déjà farcis d'huile.

Il faut en conclure, ce me semble, que le sang provenant de chacune des oreillettes ne se mélange pas dans le ventricule unique. Sans cela l'embolie de la grande circulation devrait être simultanée à celle des poumons, et j'ai longuement insisté sur le fait qu'elle lui est toujours consécutive.

Cette manière de voir n'est pas cependant généralement admise. « Chez les batraciens dont le développement est achevé, dit Milne Edwards[1] dans son traité de physiologie comparée, il y a deux cercles vasculaires, il y a une grande et une petite circulation dans chacune desquelles le sang parti du cœur, revient à cet organe avant de s'engager dans le cercle complémentaire, et ces deux centres se confondent dans l'intérieur de cet organe, de sorte que le sang venant de l'un de ces systèmes vasculaires s'y mêle toujours avec celui venant de l'autre.

« En effet, c'est du ventricule unique du cœur que naissent les deux courants, qui bientôt se séparent pour aller, l'un aux poumons par les artères pulmonaires, l'autre au réseau des vaisseaux nourriciers de tout le corps par l'intermédiaire de l'artère aorte. Le sang qui revient des poumons pénètre dans l'oreillette gauche; celui qui revient de l'ensemble de l'organisme est reçu dans l'oreillette droite, mais ces deux oreillettes déversent leur contenu dans le ventricule unique, et par conséquent là les deux courants se mêlent et se confondent. »

Le mélange imparfait des sangs veineux et artériel dans le ventricule unique des batraciens n'est pas cependant admis par tous les physiologistes; il me paraît intéressant de rapporter ce que dit Sabatier[2] à cet égard dans sa monographie comparée sur le cœur dans la série des vertébrés.

[1] Milne Edwards. Leçons snr la physiologie et l'anat. comp. de l'homme et des animaux. Paris, V. Masson, 1858, III, p. 404.

[2] A. Sabatier. Etudes sur le cœur et la circulation centrale dans la série des vertébrés. Montpellier, C. Coulet, libraire. Paris, Adrien Delahaye, 1873, p. 4.

« Entre le cœur des poissons, constitué par une simple série de cavités qui ne sont parcourues que par le sang veineux et le cœur complexe des oiseaux et des mammifères, qui présente à l'état adulte deux séries de cavités parfaitement séparées et destinées chacune exclusivement à un des deux états du sang, on trouve des intermédiaires naturels : le cœur des amphibiens et celui des reptiles. Cet organe, considéré dans la série des groupes qui appartiennent à ces deux classes intermédiaires des vertébrés, sert en effet, d'une manière frappante et à travers des degrés très ménagés, de trait d'union entre les organes centraux de la circulation des classes extrêmes.

« A ces dispositions anatomiques intermédiaires correspondent des modifications dans le mécanisme des fonctions, toutefois ces modifications ne sont pas telles qu'on l'a cru jusqu'à ces dernières années. Le fait qui avait paru aux naturalistes dominer la circulation cardiaque chez les reptiles, c'était le mélange du sang artériel et du sang veineux dans la cavité ventriculaire du cœur; c'est là une manière de voir qu'il faut abandonner, et au lieu de penser que la cloison ventriculaire a été supprimée pour amener le mélange des deux sangs, il est plus juste de croire que la cloison n'ayant pas encore paru, la nature a suppléé autant que possible à ce défaut de séparation par d'autres dispositions ingénieuses. »

L'auteur dans son mémoire cite les observations de Mayer [1] (de Bonn), de Brücke [2] et d'autres ainsi que ses observations personnelles qui démontrent que les sangs veineux et artériel ne se mélangent pas dans le ventricule. Quant au mécanisme qui préside à ce phénomène, il combat l'opinion de Brücke, qui le fait dépendre de la disposition du bulbe du cœur et de ses orifices et pense que cela provient de la structure aréolaire que le ventricule présente chez la grenouille.

Je ne puis m'étendre ici sur ces considérations anatomiques, je me borne à rapporter cette opinion, savamment discutée dans cet important mémoire.

Mes expériences d'injection d'huile dans le sac lymphatique et la marche que suit l'absorption et la dissémination de cette huile dans le torrent circulatoire, contribueront à démontrer

[1] Mayer. Analekten für vergleichende Anatomie, 1835.

[2] E. Brücke. Beiträge zur vergleichenden Anatomie und Physiologie des Gefasssystemes. *Denkschrifften der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften*, Wien, 1852.

que le mélange intra-ventriculaire n'est point aussi parfait qu'on serait tenté de le croire au premier abord.

Voici quelques expériences choisies dans un grand nombre, qui suffiront à confirmer les faits que j'ai résumés ci-dessus.

EXPÉRIENCES

I. Injections d'huile

Exp. I. — Grenouille rousse.

4 *Mars* 1893. La grenouille éthérisée, on observe au microscope la circulation de la patte qui se fait bien et est normale. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. huile d'olive.

6 *Mars*. L'animal éthérisé, on constate en observant la membrane interdigitale que de petites sphères de graisse circulent dans les vaisseaux capillaires, elles sont cependant peu abondantes.

14 *Mars*. Beaucoup de granulations graisseuses circulent dans les vaisseaux de la patte. La circulation ne paraît pas notablement modifiée.

4 *Avril*. La grenouille est tuée.

Poumons. Des préparations examinées au microscope montrent que les vaisseaux capillaires contiennent beaucoup de graisse disposée en masses anfractueuses et amiboïdes, dans d'autres, sous forme de gouttelettes allongées ou pénétrant dans divers capillaires voisins. Plusieurs vaisseaux de moyen calibre sont aussi remplis de graisse.

Sur des préparations traitées par l'acide osmique ces amas d'huile se colorent en noir.

Membrane interdigitale. Offre de nombreux vaisseaux remplis par des embolies graisseuses.

Cœur. Entre ses fibres on trouve de petits vaisseaux remplis d'huile.

Cerveau. Des parcelles des hémisphères examinées montrent des capillaires gorgés de gouttelettes huileuses, soit sphériques, soit allongées et oblitérant ces vaisseaux en beaucoup de points.

En résumé l'animal est infiltré de graisse.

Exp. II. — Trois grenouilles vertes vivaces A, B, C.

20 *Septembre* 1894. Injection de 1cc. huile d'olive stérilisée dans le sac lymphatique dorsal, en ayant soin de ne pas léser ses parois.

Grenouille A. 21 *Septembre*. Pas d'embolies dans la membrane interdigitale examinée au microscope.

22 *Septembre*. On aperçoit dans les vaisseaux de la membrane interdigitale quelques globules gras en circulation.

23 *Septembre*. Les globules d'huile circulant dans la membrane interdigitale ont augmenté ; on en voit surtout dans les veinules, il y a plusieurs vaisseaux contenant des embolies graisseuses.

25 *Septembre.* Le nombre des globules huileux en circulation a augmenté de même que les embolies obstruant les vaisseaux. La grenouille n'a pas l'air malade, elle respire bien.

10 *octobre.* Tuée par décapitation.

Poumons. Très nombreuses embolies graisseuses, le réseau capillaire est comme infiltré de graisse disposée en masses anfractueuses à prolongements multiples. Les vaisseaux sont en grand nombre oblitéres par des embolies.

Cerveau. Capillaires contiennent de nombreuses embolies.

Peau. Idem.

Sac lymphatique. Vide, il ne reste qu'un petit coagulum blanchâtre ratatiné, seul vestige de l'injection huileuse.

Grenouille B. de petite taille.

21 *Septembre.* Pas d'embolies dans la patte.

22 *Septembre.* Idem.

23 *Septembre.* Idem.

25 *Septembre.* Pas de globules huileux dans les vaisseaux de la membrane interdigitale.

Le *sac lymphatique* est gonflé, rempli de graisse non absorbée.

On tue l'animal. Les cœurs lymphatiques battent normalement. Le sac lymphatique ouvert est rempli d'huile trouble. Il n'y a pas d'inflammation des parois. L'absorption a été faible.

Poumons. Embolies graisseuses peu nombreuses surtout sous forme globulaire, les masses huileuses sont peu étendues, peu anfractueuses, offrant peu de prolongements comme c'est le cas au début de l'absorption.

Cerveau. Quelques vaisseaux peu nombreux contiennent des embolies.

Grenouille C. Forte taille.

21 *Septembre.* Pas d'embolies dans la membrane interdigitale.

22 *Septembre.* Quelques granulations huileuses circulent dans les vaisseaux de la membrane interdigitale.

23 *Septembre.* Pas observé de granulations grasses dans la patte.

5 *Octobre.* Quelques globules circulent dans les capillaires et les veines de la membrane interdigitale.

6 *Octobre.* D'assez nombreux globules d'huile circulent dans les vaisseaux de la membrane interdigitale, où on en observe surtout dans les veines. Plusieurs vaisseaux et des capillaires nombreux sont oblitérés par des embolies graisseuses.

La grenouille ne paraît pas malade, cependant elle est moins vive et moins agile qu'à l'état normal, mais elle respire bien et crie quand on la saisit ; sa voix est normale.

7 *Octobre.* Tuée par décapitation.

Sang du cœur contient beaucoup de granulations graisseuses.

Sac lymphatique ouvert, contient encore un peu d'huile et un magma blanchâtre adhérant à la paroi cutanée du sac lymphatique.

Poumons. Réseau capillaire rempli d'huile en masses amiboïdes, avec dentelures et prolongements. Des vaisseaux sont oblitérés. Cependant l'infiltration huileuse est moyenne; elle n'est pas aussi générale que souvent et qu'en particulier chez la grenouille A.

Cerveau. Nombreux vaisseaux oblitérés par des embolies.

Peau. Embolies peu abondantes.

Langue. Embolies en quantité moyenne dans les petits vaisseaux.

Exp. III. — Grenouille verte, mâle taille moyenne.

11 *Mars* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1cc. huile d'olive.

13 *Mars*. Rien dans la membrane interdigitale.

14 *Mars*. Idem.

16 *Mars*. Idem.

26 *Avril*. L'animal paraît peu agile; affaibli et dépérit. On le tue.

Sac lymphatique gonflé par de l'huile mélangée à du pus avec granulations blanchâtres.

Poumons. Vaisseaux gorgés de graisse.

Cerveau. Les capillaires contiennent des gouttelettes d'huile soit sphériques soit allongées ; cette infiltration graisseuse est très abondante et se retrouve dans toutes les préparations.

Muscles. Beaucoup de graisse dans les petits vaisseaux des muscles examinés.

Exp. IV. — Grenouille verte, femelle de petite taille.

11 *Mars* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1cc. d'huile d'olive.

14 *Mars*. Rien dans la membrane interdigitale.

8 *Avril*. Trouvée morte.

Poumons gorgés d'amas d'huile dans le système capillaire.

Peau et cerveau. Vaisseaux contenant beaucoup d'huile sous forme d'embolies.

Exp. V. — Deux grenouilles vertes A et B.

17 *Septembre* 1894. On injecte chez ces deux grenouilles dans le sac lymphatique dorsal 1cc. d'huile d'olive stérilisée.

Grenouille A. 20 *Septembre*. La membrane interdigitale offre de nombreuses embolies oblitérant les vaisseaux.

21 *Septembre*. L'animal est malade, très peu agile, ayant peine à nager et semblant inerte.

22 *Septembre*. Morte.

Poumons infiltrés de graisse des gros vaisseaux jusqu'à leurs fines ramifications.

Peau, cerveau. Nombreuses embolies graisseuses.

Muscles. Les petits vaisseaux sont gorgés d'embolies.

Grenouille B. 19 *Septembre*. Pas d'embolies visibles dans la membrane interdigitale.

20 *Septembre*. L'animal est éthérisé. On observe la membrane interdigitale au microscope et l'on y découvre de rares embolies tandis que la grenouille A en est farcie.

25 *Septembre*. L'animal bien portant est sacrifié. On trouve les *poumons* relativement peu chargés de graisse.

Cerveau et peau. Embolies graisseuses rares.

Exp. VI. — Deux grenouilles vertes.

26 *Juin* 1893. Injection d'huile dans le sac lymphatique dorsal.

10 *Août*. Toutes deux sont vivantes et semblent bien portantes.

Chez l'une les vaisseaux des pattes contiennent de nombreuses embolies, chez l'autre il y en a peu, les deux grenouilles sont sacrifiées.

Chez l'une les *poumons* sont gorgés d'huile de même que les vaisseaux cérébraux et cutanés, chez l'autre les embolies sont moins abondantes sans qu'il y ait de raison appréciable de cette différence.

Exp. VII. — Grenouille verte. Forte taille.

15 *sept*. 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.10 cc. d'huile d'olive stérilisée par la chaleur.

17 *sept*. 3 h. Décapitée.

Cerveau. Pas d'embolies.

Peau. Pas d'embolies.

Poumons. Rares embolies dans les deux poumons. Quelques troncs contiennent de la graisse, on en trouve aussi dans les capillaires, soit sous forme sphéroïde, soit prenant l'aspect de masses amiboïdes dans le réseau capillaire, mais l'altération est encore peu développée.

Exp. VIII. — Grenouille verte. Forte taille.

15 *sept*. 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.10 cc. d'huile d'olive.

20 *sept*. Pas de graisse dans la m. interdigitale.

23 *sept*. Idem.

Tuée par décapitation.

Cerveau. Pas d'embolies.

Peau. Rien.

Poumons. Infiltration huileuse peu prononcée. Il y a des masses avec prolongements dans les capillaires, mais leur volume est peu considérable; la graisse se montre sous forme de globules ou de masses allongées sans prolongements nombreux comme cela est le cas lorsque l'altération est plus prononcée.

Le sac lymphatique est irrité, il contient une masse blanchâtre chargée de graisse qui est le résidu de l'injection infiltrée dans du tissu cellulaire

ou dans les parois du sac. Il y a eu une certaine irritation, pas cependant de suppuration.

Exp. IX. — Grenouille verte. Forte taille.

15 *sept.* 1894. Injection dans le sac lymphatique de 0.10 cc. d'huile d'olive.

20 *sept.* Pas de graisse dans la membrane interdigitale.

23 *sept.* Pas de graisse.

7 *oct.* Bien portante.

Id. Tuée.

De nombreuses filaires nagent dans le sang où l'on ne voit pas de graisse.

Sac lymphatique. Ne contient plus d'huile.

Poumons. Quantité très faible d'embolies.

Cerveau. Pas trouvé d'embolies nettes.

Exp. X. — Deux Grenouilles rousses.

7 *mai* 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.14 d'huile d'olive stérilisée.

10 *mai.* Tuées. Chez toutes deux les poumons sont farcis d'embolies capillaires. On retrouve des embolies dans les vaisseaux de la patte, la peau et le cerveau.

Exp. XI. — Trois grenouilles rousses. A, B, C.

11 *mai* 1894. 3 h. 8 m. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.15 d'huile stérilisée.

Grenouille A. 3 h. 20. Tuée. Pas d'embolies dans les poumons, la peau ni le cerveau.

Grenouille B. 3 h. 50. Tuée. On ne retrouve pas d'embolies dans les poumons, la peau ni le cerveau.

Grenouille C. 12 *mai.* Tuée.

Poumons. Quelques embolies rares, en globules et en amas très peu étendus.

Cerveau, peau. Pas trace d'embolies.

L'absorption est par conséquent à son début.

Exp. XII. — Grenouille verte.

15 *sept.* 1894 à 4 h. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.20 cc. d'huile d'olive.

16 *sept.* 8 h. ½ matin. Tuée par décapitation.

Poumons. Très rares embolies.

Cerveau. Pas d'embolies.

Peau. Pas d'embolies.

Exp. XIII. — Grenouille verte.

15 *sept.* 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.20 cc. d'huile d'olive.

17 *sept.*, 3 *h.* Décapitée. Il reste de l'huile dans le sac dorsal.

Poumons. Quelques rares embolies difficiles à trouver.

Peau et *cerveau.* Rien.

Exp. XIV. — Grenouille verte, forte taille.

15 *sept.* 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 0.20 cc. d'huile d'olive.

20 *sept.* 1894. Pas de graisse dans la membrane interdigitale.

23 *sept.* 1894. Pas trouvé de graisse. Le sac est peu souple, la grenouille a de la peine à nager et se retourne sur elle-même, ce qui fut déjà observé les premiers jours après l'injection, comme si le sac a été irrité par l'injection.

8 *oct.* 1894, elle nage mal comme le 23 sept.

Tuée par décapitation.

Sac lymphatique contient encore une très minime quantité d'huile. Il ne paraît pas enflammé, n'a pas de pus.

Sang du cœur, contient beaucoup de globules huileux de diamètres divers. Nombreuses filaires vivantes.

Poumons, globules huileux relativement peu abondants, il y a surtout des globules sphériques, les masses avec prolongement sont peu volumineuses. Quelques vaisseaux de moyen calibre sont cependant oblitérés.

Langue, embolies graisseuses rares.

Cerveau, embolies peu abondantes.

II. Injections d'émulsions ou de lait.

Exp. XV. — Grenouille rousse.

25 *av.* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. d'huile émulsionnée avec de la gomme.

28 *av.* 1893. On constate de la graisse dans les vaisseaux des pattes.

1 *mai.* Morte.

Poumons gorgés de graisse.

Exp. XVI. — Grenouille rousse.

25 *av.* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. d'huile émulsionnée avec de la gomme.

11 *mai.* Trouvée morte.

Poumons gorgés de graisse.

Cerveau gorgé de graisse.

Peau gorgée de graisse.

Le sac lymphatique paraît vide, l'émulsion a été complètement absorbée.

Exp. XVII. — Grenouille rousse.

25 *av.* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal d'huile émulsionnée avec de la gomme.

28 *av.* Les vaisseaux de la membrane interdigitale contiennent beaucoup de graisse.

29 *av.* Morte.

Poumons, cerveau, gorgés de graisse.

Gastrocnémiens. Les vaisseaux contiennent de nombreuses embolies.

Exp. XVIII. — Grenouille rousse.

28 *av.* 1893. Injection d'huile émulsionnée dans le sac lymphatique dorsal.

1 *mai.* Tuée par décapitation.

Poumons gorgés de graisse.

Peau des jambes et des *pattes* contiennent d'abondants globules graisseux.

Sac lymphatique ne contient qu'un petit magma blanchâtre solide, formé par des cellules grasses, le liquide émulsionné a été absorbé

Exp. XIX. — Grenouille rousse très maigre.

3 *mai* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. de lait.

5 *mai.* Tuée par décapitation.

Poumons, dans le réseau capillaire on trouve de nombreux globules gras très fins comme les globules du lait : Le réseau capillaire en est farci.

Cerveau. Les capillaires contiennent de nombreux globules gras très fins comme ceux du lait.

Exp. XX. — Grenouille rousse très maigre.

3 *mai* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. de lait.

9 *mai,* trouvée morte.

Poumons, réseau capillaire rempli de globules graisseux du lait.

Cerveau, les capillaires contiennent des globules du lait.

Exp. XXI. — Grenouille verte A. Grenouille rousse B.

26 *sept.* 1894. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1 cc. de lait.

Grenouille A, verte, petite taille. 27 *sept.* trouvée morte.

Le cœur contient beaucoup de globules du lait.

Poumons infiltrés jusque dans les dernières ramifications capillaires de globules du lait qui restent comme globules indépendants les uns des autres sans se réunir en masses.

Cerveau, capillaires gorgés de globules graisseux.

Membrane interdigitale et *peau* gorgés de globules graisseux.

Grenouille rousse B. 1 *oct.* tuée.

Il n'y a presque rien d'appréciable dans les poumons ni dans les vaisseaux.

Sac lymphatique contient un coagulum blanchâtre.

Exp. XXII. — Deux grenouilles rousses A. B. — Deux grenouilles vertes C. D.

26 *Septembre* 1894. Injection à toutes quatre de 1cc. de lait dans le péritoine.

Grenouille rousse A. 27 *Septembre.* Offre une attitude bizarre, sorte de tendance à la rotation, surtout quand on la place dans un baquet d'eau. Elle est moins vive est moins alerte qu'à l'état normal, elle tient la tête obliquement penchée. On la tue par décapitation.

Péritoine contient des débris de lait coagulé.

Poumons ratatinés, atélectasiques recouverts par une couche blanche de lait coagulé, vaisseaux gorgés de globules du lait.

Cerveau et *peau.* Vaisseaux gorgés de globules du lait.

Grenouille verte C. petite taille. 28 *septembre.* Tuée.

Poumons gorgés de globules du lait qui remplissent le système capillaire et les vaisseaux pulmonaires de calibre moyen.

Cerveau. Dans les capillaires, globules du lait, mais l'infiltration paraît de moyenne intensité.

Péritoine. Amas de lait coagulé sur les poumons, le foie, l'intestin.

Grenouille rousse B. 29 *septembre* 1894. Trouvée morte.

Poumons. Atélectasiques recouverts du lait coagulé adhérant à leur section, mais pouvant s'en détacher. Capillaires remplis de globules du lait sous forme de petites sphères mêlées aux globules rouges. Les vaisseaux ne sont pas obstrués par des masses compactes, les globules du lait restant indépendants les uns des autres.

Cerveau, muscle, peau. Offrent des vaisseaux gorgés de globules du lait sous forme de petites sphères.

Grenouille verte D. Petite taille. 8 *octobre* 1894. Bien portante, n'offre rien d'anormal.

Tuée par décapitation.

Péritoine. Coagulum de lait ratatiné, comme induré, peu volumineux.

Poumons. Fins globules du lait de très petit diamètre dans les vaisseaux. Il y en a un nombre très minime quand on les compare aux grenouilles A, B, C.

Cerveau. Rien d'appréciable.

Langue. Idem.

Si l'injection péritonéale a été absorbée chez cette grenouille D, comme cela paraît probable, elle a été en grande partie résorbée, ou assimilée et n'a laissé que de faibles traces, dans les poumons seulement.

III. Injections diverses

Exp. XXIII. — Deux grenouilles rousses.

14 *Mars* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1cc. d'huile carminée.

16 *Mars*. Tuée.

Poumons contiennent beaucoup d'embolies graisseuses sous forme d'amas anfractueux.

Patte. Ces vaisseaux contiennent des embolies graisseuses non colorées.

Exp. XXIV. — Grenouille rousse.

14 *Mars* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1cc. d'huile carminée.

15 *Mai*. Tuée.

Poumons, cerveau, peau. Les vaisseaux contiennent des embolies d'huile, non colorée par le carmin.

Le sac lymphatique est coloré par le carmin.

Exp. XXV. — Trois grenouilles rousses.

18 *Mai* 1893. Injection dans le sac lymphatique dorsal de 1cc. environ de mercure métallique.

23 *Mai*. On examine la circulation de la membrane interdigitale et on ne peut constater aucune granulation dans le courant circulatoire.

30 *Mai*. Deux de ces grenouilles sont trouvées mortes et déjà en voie de putréfaction.

Poumons examinés au microscope n'offrent dans le réseau capillaire aucune granulation mercurielle.

Sac lymphatique contient du mercure non modifié.

Exp. XXVI. — Grenouille verte vivace.

1 *Juillet* 1893. Immergée dans un bocal rempli d'huile. L'animal ne peut sortir que la tête jusqu'aux épaules et peut respirer.

5 *Juillet*. L'animal est retiré de l'huile qui a fort mauvaise odeur, elle est bien lavée et tuée.

Estomac, contient de l'huile, l'intestin contient de l'huile émulsionnée et digérée.

Poumons normaux, pas d'embolies graisseuses.

Cerveau. Vaisseaux ne contiennent pas d'huile.

Exp. XXVII. — Grenouille verte.

26 *Juin* 1893. Injection d'huile dans la veine abdominale.

La membrane interdigitale est examinée au microscope, on y constate de nombreux globules graisseux en circulation. On tue l'animal.

Poumons. Contiennent des amas d'huile dispersés dans le système capillaire et y ayant la disposition de masses amiboïdes, offrant parfaitement les mêmes formes que chez les grenouilles qui ont reçu l'huile dans le sac lymphatique.

Cerveau. Nombreuses embolies graisseuses dans les capillaires.

Cœur et *muscle.* Idem.

Exp. XXVIII. — Plusieurs grenouilles.

1 *Juin* 1894. Sur plusieurs grenouilles curarisées, injection dans le cœur de quelques gouttes d'huile.

On retrouve des embolies dans toute la circulation, mais les poumons surtout en sont injectés. La graisse se trouve soit en gouttelettes soit en amas ayant la même forme amiboïde que lors de l'absorption par le sac lymphatique.

IV. Expériences sur des Tortues

Exp. XXIX. — Tortue petite taille.

9 *Décembre* 1893. Injection sous la peau de la nuque à la base de la carapace de 2cc. d'huile d'olive stérilisée.

1 *Février.* Trouvée morte.

Poumons contiennent des embolies graisseuses disposées sous forme de masses amiboïdes comme chez la grenouille. On trouve aussi des embolies sous forme de globules gras sphériques ou de masses allongées.

Cerveau. Pas de graisse dans les vaisseaux.

Exp. XXX. — Tortue petite taille.

13 *Novembre* 1893. Injection dans le péritoine de 1cc. d'huile d'olive stérilisée.

6 *Décembre.* Trouvee morte. On n'avait rien observé d'anormal, mais l'animal n'a jamais voulu manger et était déjà depuis plusieurs mois dans le laboratoire.

Péritoine. Contient encore de l'huile.

Poumons. On retrouve en plusieurs points des embolies graisseuses formant dans le réseau capillaire des masses allongées, amiboïdes, tout à fait semblables à celles que l'on trouve dans ce cas chez la grenouille.

Exp. XXXI. — Tortue petite taille.

9 *Décembre* 1893. Injection à la base du cou de 2 cc. d'huile d'olive stérilisée.

6 *Janvier.* L'animal ne présente rien d'anormal. On le tue.

Poumons contiennent des embolies graisseuses sous forme de globules gras allongés ou en masses amiboïdes comme chez la grenouille.

Cerveau. Nombreuses embolies graisseuses dans les capillaires.

CONCLUSIONS

1° L'huile non émulsionnée injectée dans les sacs lymphatiques de la grenouille est absorbée.

2° Elle pénètre d'abord dans le système capillaire pulmonaire dans lequel elle ne tarde pas à former des embolies graisseuses.

3° Après un temps plus ou moins long la graisse franchit le réseau capillaire pulmonaire pour pénétrer les vaisseaux de la circulation générale et y former des embolies.

4° Les diverses phases du phénomène peuvent être suivies au microscope par l'observation de la membrane interdigitale, de la langue ou des poumons.

5° Les embolies de la grande circulation sont toujours consécutives de plusieurs jours aux embolies pulmonaires.

6° Ce fait démontre que le sang venant de l'oreillette gauche ne se mélange pas intimement avec celui qui vient de l'oreillette droite, quoique le cœur de la grenouille n'ait qu'un seul ventricule. Sans cela les embolies de la grande circulation devraient être simultanées à celles des poumons; elles leur sont au contraire consécutives.

7° Les émulsions telles que la graisse emulsionnée par la gomme, le lait, sont beaucoup plus rapidement absorbées et pénètrent tout le système circulatoire, souvent en moins d'un jour, tandis qu'il faut toujours plusieurs jours pour que l'huile non émulsionnée passe dans la grande circulation.

8° Les embolies graisseuses généralisées, si elles ne sont pas très étendues, peuvent ne produire aucun trouble physiologique appréciable chez la grenouille, mais dans d'autres cas on constate une torpeur caractéristique, un affaiblissement progressif de la grenouille, qui peut succomber au bout d'un temps plus ou moins long à cette infiltration générale du système sanguin par la graisse.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1895.

RECHERCHES SUR L'ÉLIMINATION

DE

QUELQUES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES

PAR

LA MUQUEUSE STOMACALE

Par le Dr Paul BINET [1]
Privat-docent à l'Université de Genève.

Depuis quelques années on a reconnu que la muqueuse intestinale joue un rôle important pour l'élimination de certaines substances, particulièrement des sels de fer [2], de manganèse [3], de bismuth [4], de calcium [5], etc., dont le passage dans les urines ou dans la bile, parfois très restreint, n'est pas en rapport avec les doses absorbées.

La muqueuse gastrique, dans certaines conditions, paraît également jouer un rôle éliminateur ; tel est le cas, par exemple pour les vomissements d'urée dans quelques formes d'urémie ou d'hystérie.

On sait du reste que, par la sécrétion même du suc gastrique, la muqueuse élimine avec l'acide chlorhydrique des chlorures alcalins, des phosphates de chaux, de magnésium et de fer. Les conditions d'élimination de la muqueuse doivent évidemment varier selon que la production de ce suc est plus ou moins abondante, selon l'état de jeûne ou de digestion. Cette muqueuse peut éliminer de plusieurs façons : par l'activité propre de son épithélium et par celle de ses glandes à pepsine ou à mucus.

Il faut songer à la réaction variable du contenu stomacal qui

[1] Les expériences ont été faites à l'Université de Genève dans le laboratoire de thérapeutique expérimentale du prof. J.-L. Prevost qui a collaboré à plusieurs d'entre elles.

[2] Gottlieb. *Zeitsch. f. physiol. Chem.* XV. p. 376 et Socin, *ibid.*, p. 108.

[3] Cahn. *Arch. f. experim. Path. u. Phar.* XVI. 378.

[4] Dalché et Villejean. *Archives gén. de méd.* XX. 129.

[5] Bijl. *Inaug. dissert*, Heidelberg. Amsterdam 1884.

peut avoir quelque influence sur le passage de certaines substances à travers la muqueuse. La salive et la bile[1] en pénétrant dans l'estomac y apportent le produit de leur propre élimination et deviennent une cause importante de confusions. D'autre part la rapidité et la durée d'une élimination stomacale, celle de l'évacuation, varient selon les substances, et les recherches peuvent être faites à un moment plus ou moins favorable. Il faut tenir compte également de la voie d'introduction choisie, sous-cutanée, intra-péritonéale, intra-veineuse ou intestinale. On conçoit que dans des conditions aussi complexes les résultats obtenus puissent différer et qu'ainsi s'expliquent les divergences expérimentales.

Les produits éliminés à la surface gastro-intestinale sont soumis nécessairement à une résorption, à moins qu'ils n'aient pris une forme insoluble ou ne soient rapidement entraînés au dehors par un processus mécanique. Ce dernier pourra être physiologique : vomissements, coliques, diarrhée, ou bien artificiel : lavages, lavements, purgations.

En ce qui concerne l'estomac, on a même proposé, dans certains cas d'empoisonnement, le lavage de cet organe, lors même que le toxique n'aurait pas été ingéré par voie buccale, après des injections sous-cutanées trop copieuses de morphine, par exemple, ou après un lavement trop laudanisé.

Enfin il n'est pas sans intérêt de connaître la valeur éliminatrice de la muqueuse stomacale, qui pourrait de cette façon mêler, pendant un temps plus ou moins long, des substances étrangères au contenu stomacal et apporter ainsi quelque trouble dans les fonctions digestives.

Un grand nombre de mes expériences ont été faites sur un chien porteur d'une fistule gastrique. La substance était introduite par voie sous-cutanée, l'animal étant à jeun et ayant subi un lavage préalable de l'estomac. Au bout d'un temps variable, on faisait passer par la fistule un courant d'eau dans lequel le corps était ensuite recherché par des procédés analytiques appropriés[2]. D'autres expériences ont été exécutées sur des chiens,

[1] Consulter : P. Binet. Élimination par la salive et par la sueur. *Thèse de Paris* 1884 et J.-L. Prevost et Binet. Recherches sur la bile, dans cette *Revue*, t. VIII, 1888.

[2] Les recherches faites sur ce chien sont disséminées dans le texte, mais

des chats, des lapins, des cobayes, des rats ; le contenu stomacal était examiné alors après la mort de l'animal.

J'exposerai ces expériences en les groupant autour du corps cherché.

Substances minérales.

1. *Chlore, brome, iode.*

La muqueuse gastrique élimine normalement une forte quantité de chlore, surtout sous forme d'acide chlorhydrique libre pendant la digestion, ou à l'état de chlorures alcalins. L'injection de chlorure de sodium dans les veines augmente notablement la proportion de chlore fixe du contenu stomacal [1].

Le passage paraît moins facile quand le chlore est engagé dans une combinaison oxygénée telle que les chlorates alcalins.

Exp. I. — Chien, fistule gastrique.

Recherche du chlorate de potasse. Résultat négatif.

19 avril 1894. — 3 h. 50. Injection sous-cutanée de 0,50 chlorate de potasse en solution aqueuse, après lavage de l'estomac.

5 h. On lave l'estomac à grande eau. On filtre et concentre au bain-marie, puis on filtre de nouveau. On fait bouillir la solution concentrée avec un peu d'acide chlorhydrique pur après l'avoir colorée avec de l'indigo. Pas de décoloration. On s'assure qu'une trace de chlorate de potasse ajoutée à la solution la décolore rapidement.

20 avril. — 4 h. Nouveau lavage ; absence de chlorate.

21 avril. — 4 h. Même résultat négatif.

Quand la dose injectée est élevée par rapport au poids de l'animal, le chlorate peut être aisément retrouvé dans le contenu stomacal. Mais on peut se demander alors s'il est bien éliminé par la muqueuse gastrique ou s'il n'a pas été introduit avec la salive ou grâce à un reflux de bile. On sait en effet que le chlorate de potasse passe facilement dans ces deux sécrétions. Pour supprimer cette cause d'erreur, j'ai répété l'expérience sur le cobaye, après avoir isolé l'estomac entre deux ligatures ; le résultat est resté positif et montre que la présence

on les trouvera groupées en résumé sous forme d'appendice à la fin des expériences pour montrer dans quel ordre chronologique elles se sont succédées.

[1] Surmont et Brunelle. *Soc. de Biologie*, 15 déc. 1894.

du chlorate est bien due à une élimination par la muqueuse gastrique.

Exp. II. — Cobaye, 300 gr.

Recherche du chlorate de potasse. Résultat positif.

7 novembre 1894. — 10 h. 30. Injection sous-cutanée de 0.30 chlorate de potasse dans 5 cc. eau.

4 h. Nouvelle injection de 0,25.

5 h. On tue l'animal.

A l'autopsie on recueille le contenu de l'estomac, on y joint l'eau de lavage de la muqueuse.

On filtre. Le filtrat est séparé en deux parties :

La première, colorée par l'indigo et additionnée de HCl, se décolore au bain-marie en dégageant une forte odeur de chlore.

La seconde également colorée par l'indigo se décolore rapidement à froid quand on y ajoute du bi-sulfite de soude, puis de l'acide sulfurique.

Exp. III. — Cobaye, 300 gr.

Estomac isolé entre deux ligatures. Recherche du chlorate de potasse. Résultat positif.

17 novembre 1894. — 11 h. m. Laparotomie; ligature de l'estomac, au pylore et au cardia. Injection sous-cutanée de 0,35 chlorate de potasse.

3 h. 30 nouvelle injection de 0,30 chlorate.

5 h. 15. On sacrifie l'animal.

Le contenu de l'estomac est soumis aux mêmes recherches que pour l'expérience précédente avec le même résultat positif.

L'iode et le brome, injectés sous formes d'iodures ou bromures alcalins, passent facilement dans l'estomac. Leur élimination dure plusieurs jours après l'injection.

Exp. IV. — Chien, fistule gastrique.

Recherche de l'iode. Résultat positif. Élimination prolongée.

14 avril 1894. — 4 h. Injection sous-cutanée de 0,50 iodure de sodium dans 10 cc. eau après avoir nettoyé l'estomac par un lavage.

4 h. 45. Lavage de l'estomac. L'eau du lavage bleuit l'empois d'amidon en présence d'acide nitrique. Le lendemain la réaction est encore plus vive.

Les jours suivants, en filtrant le contenu de l'estomac recueilli par la fistule, on constate toujours la présence de l'iode dans le filtrat.

La vivacité de la réaction diminue peu à peu; elle a pu être obtenue encore faiblement le 28, soit quatorze jours après l'injection. Le 30 même on pouvait encore constater une très faible trace.

Exp. V. — Chien, fistule gastrique.

Recherche du brome. Résultat positif.

30 avril 1894. — 4 h. 20. Injection sous-cutanée de 0.50 bromure de sodium dans 5 cc. eau, après lavage de l'estomac.

6 h. Lavage de l'estomac. L'eau de lavage est filtrée. On l'agite alors dans un long tube avec de l'eau chlorée en présence de sulfure de carbone. Ce dernier se dépose avec une teinte jaunâtre, douteuse.

1er mai. — 3 h. 30. Lavage de l'estomac. L'eau du lavage est filtrée, concentrée, évaporée à sec. On calcine le résidu en présence d'un peu de potasse et d'azotate d'ammoniaque. On reprend par l'eau, on filtre. La solution claire filtrée, traitée comme précédemment par l'eau chlorée et le sulfure de carbone, laisse déposer ce dernier avec une teinte orangée très nette.

2 mai. — 3 h. 30. Même recherche après calcination du résidu. Le sulfure de carbone se teinte en orangé.

4 et 5 mai. — Les eaux de lavages recueillies vers 3 h. sont réunies, filtrées, évaporées à sec, calcinées. Même recherche; le sulfure de carbone se teinte encore en jaune très pâle.

Le 4 mai, on recherche le brome sur 20 cc. d'urine, après calcination, avec résultat négatif.

Exp. VI. — Chatte adulte.

Recherche du brome après injections intra-veineuses. Résultat positif.

13 décembre 1894. — 3 h. 30 à 4 h. Injections intra-veineuses de bromure de sodium. On injecte en tout 13 gr. par fractions de 2 gr. dans 4 cc. d'eau,

A la fin de l'injection, l'animal est prostré, inerte, il ne réagit pas aux excitations, les reflexes patellaires et cornéens sont supprimés.

4 h. 45. Mort.

On recueille le contenu stomacal, on y joint l'eau de lavage de la muqueuse. On évapore à sec après addition d'un peu de potasse pure, puis on calcine avec précaution.

Le résidu est repris par l'eau, filtré. On recherche le brome en agitant avec de l'eau chlorée et du sulfure de carbone. Le sulfure de carbone se dépose vivement coloré en rouge orangé.

L'expérience suivante montre que le passage de l'iode dans l'estomac peut être aussi bien constaté quand on se met à l'abri d'un mélange de salive ou de bile à l'aide d'une double ligature.

Exp. VII. — Chatte adulte.

Estomac isolé entre deux ligatures. Recherche de l'iode après injection intra-veineuse. Résultat positif.

12 avril 1894. — 3 h. 30. Animal éthérisé. On fixe une canule d'in-

jection dans la veine crurale. On isole l'estomac entre deux ligatures, l'une au cardia, l'autre au pylore.

3 h. 45 à 4 h. Injections intra-veineuses d'une solution d'iodure de sodium ; chacune d'elles contient 1 gr. d'iodure pour 4 cc. d'eau.

L'animal reçoit ainsi 5 gr. d'iodure.

4 h. On le détache. Il est faible, un peu apathique, somnolent.

5 h. On le sacrifie par saignée.

On recueille le contenu de l'estomac et on y joint l'eau de lavage de la muqueuse stomacale.

On filtre, la solution donne directement une réaction très intense avec l'empois d'amidon et l'acide nitrique.

En déposant ensuite directement de l'empois d'amidon sur la muqueuse lavée et en ajoutant un peu d'acide nitrique, on obtient encore une coloration bleue très vive.

Réaction très forte avec l'urine, assez forte avec le liquide péricardique, l'eau de lavage du pancréas, l'eau de lavage de l'œsophage et celle de l'intestin grêle. On se met soigneusement à l'abri d'un mélange de sang.

II. *Antimoine*

La question du passage de l'antimoine dans l'estomac a été débattue par les physiologistes pour expliquer le vomissement provoqué par le tartre stibié injecté sous la peau ou dans les veines.

On sait que pour provoquer le vomissement, les substances peuvent agir soit directement sur le centre vomitif lui-même, soit indirectement en provoquant l'action nauséeuse par excitation des terminaisons du nerf vague. L'apomorphine appartient au premier groupe, à action centrale; l'ipéca au second, à action périphérique.

Il est incontestable que le tartre stibié se rattache principalement à ce second groupe, car l'effet vomitif qui est si prompt, si énergique et si constant quand le médicament est introduit dans l'estomac, ne se produit que tardivement et peut même manquer quand il a été injecté sous la peau ou dans les veines.

Toutefois, le vomissement pouvant se produire dans ces circonstances, on s'est demandé s'il fallait le rattacher à une action centrale accessoire ou à une excitation des extrémités nerveuses.

Magendie déjà avait obtenu le vomissement même chez les animaux dont l'estomac avait été remplacé par une vessie. D'autre part, Gianucci a constaté l'absence de vomissement après

section de la moelle allongée; toutefois, il peut encore se produire malgré la section des vagues au cou.

L'interprétation de ces expériences prête cependant à la critique. Hermann et ses élèves n'admettent pas l'action centrale et pensent que lorsque le tartre stibié fait vomir à la suite d'une injection sous-cutanée ou intra-veineuse, il faut en chercher la raison dans l'excitation des extrémités nerveuses. Pour corroborer cette opinion, ils ont cherché à démontrer le passage de l'antimoine dans l'estomac[1]. Radziejewski aurait même trouvé dans les matières vomies, à la suite de l'injection intra-veineuse de tartre stibié, la plus grande partie du sel qui avait été injecté dans le sang.

J'ai répété ces expériences. Or en en recherchant l'antimoine après injection intra-veineuse ou sous-cutanée de tartre stibié, soit par la méthode de Marsh, soit par l'électrolyse entre le zinc et le platine, je n'ai jamais pu observer nettement la présence de ce corps dans les matières vomies ou dans le contenu stomacal. En tenant compte d'autre part des résultats positifs obtenus par d'autres expérimentateurs, je dois convenir que le passage de l'antimoine dans l'estomac n'est pas un phénomène constant, puisque, dans les conditions où je me suis placé, il a manqué ou tout au moins a été trop faible pour être nettement caractérisé à l'aide des procédés employés.

Du reste, au point de vue de l'explication physiologique du vomissement, rien n'empêche d'admettre que ce dernier soit dû à l'excitation des filets terminaux des nerfs nauséeux de l'estomac ou du pharynx par le tartre stibié amené à leur contact avec la circulation, sans qu'il soit nécessaire d'admettre nécessairement une élimination à la surface de la muqueuse. L'absorption et l'élimination de l'antimoine paraissent être très lentes; l'étude du mouvement de l'antimoine dans l'organisme mériterait de nouvelles recherches.

Ex. VIII. — Chien, fitule gastrique 9 kilos (poids, 9 kilogr.).

Recherche de l'antimoine par la méthode de Marsh, après injection sous-cutanée de tartre stibié. Résultat négatif.

21 août 1894. — 3 h. 30 à 4 h. Injections sous-cutanées de 0,15 tartre stibié dans 5 cc. eau après lavages de l'estomac.

[1] Kleimann et Simanowitsch, *Pflüger's Archiv*, 1872. Bd. V. p. 280.

4 h. 30. Nausées, mais pas de vomissement. Le chien ravale le liquide qui lui arrive dans la bouche avec les efforts nauséeux. Il paraît affaibli et se couche.

5 h. 30. Il n'y a pas eu de nouvelles nausées, ni vomissements. On pratique un premier lavage de l'estomac.

6 h. 15. Deuxième lavage. L'animal est faible, triste, il tremble un peu. Il peut marcher, mais se couche dès qu'on l'abandonne à lui-même.

On le trouve mort le lendemain matin. Il n'a pas eu de vomissements, ni de diarrhée.

On ouvre l'estomac entre deux ligatures, le contenu est réuni aux eaux de lavages obtenues la veille. L'estomac lui-même est coupé en menus fragments pour la recherche de l'antimoine. On recueille également la bile contenue dans la vésicule biliaire.

Eaux de lavage et contenu de l'estomac. On acidifie légèrement par l'acide chlorhydrique et on filtre. Le filtre est lavé avec une solution d'acide tartrique.

On fait passer dans le filtrat un courant d'hydrogène sulfuré pendant plusieurs heures.

Puis on abandonne la solution saturée de H^2S et bien bouchée pendant 24 h. dans un local chaud. On filtre; le dépôt recueilli sur le filtre est très faible, blanchâtre. Il paraît constitué seulement par du soufre.

On épuise ce léger dépôt par le sulfhydrate d'ammoniaque à chaud, on évapore au bain-marie. Le résidu blanchâtre est oxydé par l'acide nitrique fumant; puis après évaporation, on le fait déflagrer avec du carbonate de potasse et de l'azotate d'ammoniaque. On reprend par l'acide sulfurique, on fait chauffer jusqu'aux premières vapeurs blanches, puis on laisse deux heures à l'étuve à 120° pour se débarasser de toute trace d'acide nitrique.

Ce liquide est introduit dans l'appareil de Marsh. On s'est assuré de la pureté des réactifs et le zinc a été, par précaution, fondu préalablement avec du chlorhydrate d'ammoniaque.

Au bout de plusieurs heures de marche on constate un très faible anneau, à peine visible sur fond blanc, insoluble dans l'hypochlorite de soude. Il se dissout dans une goutte de HCl; on reprend avec un peu d'eau. Cette solution traitée par l'hydrogène sulfuré donne un simple louche blanchâtre, pas de coloration jaune, ni de dépôt orangé. Il y a donc tout au plus une trace douteuse.

Estomac coupé en menus morceaux. L'estomac coupé en petits morceaux est additionné d'un poids égal d'acide chlorhydrique et de quelques pincées de chlorate de potasse. On introduit le tout dans une cornue reliée à un récipient muni d'un réfrigérant. On chauffe au bain-marie jusqu'à destruction des matières organiques. On filtre et on réunit les liquides. On examine le filtrat et le résidu resté sur le filtre.

a). Le filtrat est débarassé de l'excès de chlore par un courant de SO^2; puis on chauffe quelque temps au bain-marie. On fait passer ensuite pendant plusieurs heures, jusqu'à saturation, un courant lent de H^2S. On

abandonne ensuite dans un flacon bien bouché pendant vingt-quatre heures. On recueille un précipité mêlé de soufre, noirâtre. Le reste de l'opération est conduit comme dans l'expérience précédente : redissolution dans le sulfhydrate d'ammoniaque, oxydation du précipité, introduction dans l'appareil de Marsh.

Après cinq heures de marche on aperçoit seulement sur un fond blanc une trace d'anneau à peine visible, soluble dans une solution aqueuse très étendue d'acide chlorhydrique dans laquelle H^2S ne produit rien de caractéristique.

b). Le résidu resté sur ce filtre est bouilli avec une solution de potasse, puis calciné avec du carbonate de potasse et de l'azotate d'ammoniaque, en remuant la masse en fusion pour activer la combustion du charbon. On reprend par So^4H^2 aqueux, on fait bouillir jusqu'à production de vapeurs blanches et on laisse à l'étuve pendant deux heures à 120°, afin d'éliminer toute trace d'acide nitrique. Le liquide est introduit dans l'appareil de Marsh.

Pas trace d'anneau après six heures de marche.

Bile. Destruction chlorée dans la cornue ; on examine le filtrat et le résidu resté sur le filtre. Mêmes méthodes de recherche que pour l'estomac.

Dans le filtrat, H^2S n'a produit qu'un très faible dépôt blanchâtre sans aucune teinte jaune ou orangée. Avec l'appareil de Marsh, après cinq heures, on n'obtient qu'une trace à peine visible d'anneau soluble dans une solution aqueuse très tendue d'acide chlorhydrique dans laquelle H^2S ne produit rien de caractéristique.

Avec le résidu, rien après deux heures de marche.

Conclusion : Dans cette expérience, la méthode de Marsh n'a donc pas permis de déceler nettement l'antimoine. Les anneaux à peine visibles obtenus constituent des traces trop faibles pour être caractérisées. On pourrait donc tout au plus admettre une trace douteuse pour le contenu de l'estomac et la bile. Des expériences de contrôle ont toujours été faites de façon à s'assurer que l'antimoine ajouté pouvait être aisément séparé des liquides examinés.

Exp. IX. — Chatte adulte.

Recherche de l'antimoine d'après la méthode de Marsh après injection sous-cutanée de tartre stibié. Résultat négatif.

22 juin 1894. — 3 h. 45. Injection sous-cutanée de 0,35 tartre stibié dissout dans 10 cc. eau.

4 h. 5. Miaulement, anhélation, urination.

4 h. 15. Salivation, agitation, dyspnée.

4 h. 30. L'animal se couche. Respiration très rapide. Défécation.

4 h. 40. L'animal se relève de temps en temps. Vomissement bilieux. Défécation.

4 h. 50. Il est étendu sur le flanc, faible, anhélant. De temps en temps un gémissement plaintif et affaibli.

5. h. 45. Il se relève encore de temps en temps en chancelant et poussant des miaulements rauques. La bouche est entr'ouverte, la langue pendante, la respiration très rapide, l'aspect cyanosé et hérissé.

6. h. Après quelques pas d'une démarche enraidie et convulsive, il retombe épuisé. Encore un léger vomissement bilieux. La respiration devient très rare et superficielle.

6 h. 5. Mort.

On recueille pour la recherche de l'antimoine : les vomissements et le contenu stomacal, l'estomac coupé en menus morceaux.

Vomissements et contenu stomacal. Destruction chlorée dans une cornue. Même méthode que pour l'expérience précédente à laquelle je renvoie pour les détails.

Il n'y a pas de résidu notable ; la solution donne avec H^2S un léger dépôt blanchâtre.

Dans l'appareil de Marsh pas trace d'anneau après huit heures de marche.

Estomac coupé en menus morceaux. Même méthode. Le résidu de la destruction chlorée donne un résultat négatif après trois heures. La solution produit avec H^2S un dépôt grisâtre ; résultat négatif dans l'appareil de Marsh après six heures.

Conclusion : Cette expérience est donc franchement négative. Il n'y a pas eu même une trace d'anneau pouvant éveiller quelque doute.

Exp. X. — Chat jeune.

Recherche de l'antimoine par électrolyse entre le zinc et le platine, après injection intraveineuse de tartre stibié. Résultat négatif.

9 octobre 1894.— De 4 à 5 h. après midi, injections dans la veine crurale de 0,08 tartre stibié par fractions successives de 4 cc. de solution contenant chacune 0,01 tartre stibié. Animal éthérisé.

On le détache à 5 heures. Il est faible et pousse des miaulements rauques. De temps en temps, il paraît agité, se débat, secoue la cage en criant, puis tombe épuisé.

6 h. Même état. Anhélation.

6 h. 30. Collapsus interrompu de temps en temps par des accès de miaulements rauques. Dyspnée, cyanose. Il n'y a pas eu de vomissements, ni urines, ni défécation.

On trouve l'animal mort le lendemain matin. Pas de vomissements dans la cage, ni de matières fécales. Un peu d'urine dans le récipient.

On examine pour la recherche de l'antimoine le contenu de l'estomac, l'estomac coupé en menus morceaux, le contenu de l'intestin, l'urine recueillie dans le récipient.

Contenu de l'estomac. Destruction avec HCl et chlorate potasse au bain-marie dans une cornue. On réunit les liquides ; on filtre. On lave le filtre avec une solution d'acide tartrique. On fait passer dans le liquide pendant plusieurs heures jusqu'à refus un courant lent de H^2S, après avoir éli-

miné le chlore par SO^2 et évaporation. On abandonne pendant 24 h. la solution saturée de H^2S dans un flacon bouché, on filtre. Le dépôt recueilli est très faible, légèrement grisâtre, sans teinte jaune ou orangée. On le traite par le sulfhydr. d'am.; on évapore. On attaque le résidu par l'acide chlorhydrique bouillant, on étend légèrement d'eau aiguisée d'un peu d'acide tartrique, on fait bouillir quelques instants pour chasser H^2S. On place le liquide, formant environ 10 cc. par portions successives dans le couvercle d'un creuset de platine, dans lequel couvercle plonge une baguette de zinc pur appuyée sur le bord. Chaque portion reste en contact pendant environ vingt minutes et davantage. Le couvercle reste brillant, il ne se forme pas la moindre tache.

Estomac en menus morceaux. Même méthode de recherche que pour le contenu stomacal. Le volume du liquide examiné forme 15 cc. Quand tout ce liquide a passé par portions successives, on observe sur le couvercle de platine une très faible tache brunâtre. Elle se dissout dans l'acide chlorhydrique étendu; la solution partiellement neutralisée se colore en jaune avec H^2S, mais il ne se sépare pas de précipité net. Il y a donc une trace très probable d'antimoine. Des essais comparatifs m'ont montré qu'une tache très faible d'antimoine sur le couvercle de platine est soluble dans l'acide chlorhydrique étendu; un dépôt plus notable n'est attaqué que par HCl concentré ou même additionné d'un peu de NO^3H.

Contenu intestinal. Même méthode. Le dépôt de sulfure est noirâtre, assez abondant. Sur le platine, en présence du zinc, formation d'une légère tache brunâtre qui se dissout à froid dans HCl très étendu. Cette solution soumise à un courant de H^2S laisse déposer quelques fins flocons de sulfure noir.

Urine. On recueille dans le récipient environ 30 cc. Cette urine, non filtrée, légèrement acidifiée par HCl est soumise à un courant prolongé de H^2S. Le dépôt de sulfure est peu abondant, grisâtre. Il est traité comme précédemment. On n'observe aucune tache sur le platine, en présence du zinc, après 20 minutes de contact.

Conclusion: La recherche est donc négative pour le contenu stomacal et l'urine, douteuse pour le contenu intestinal. On peut admettre une faible trace pour l'estomac divisé en menus morceaux.

Exp. XI. — Chat.

Recherche de l'antimoine par electrolyse entre le zinc et le platine après injection sous-cutanée de tartre stibié.

7 novembre 1894. — 10 h. m. Injection sous-cutanée de 0.20 tartre stibié dissout dans 5 cc. eau. L'animal est à jeun depuis la veille.

De 10 à 11 heures, deux vomissements bilieux qui sont recueillis.

11 h. Respiration haletante. Faiblesse. Miaulements rauques.

12 h. L'animal s'est couché. Respiration très haletante. Cyanose.

On le trouve mort à 2 heures.

On recueille le contenu intestinal après avoir lié l'estomac entre deux ligatures.

On recueille de même le contenu de l'intestin qui est rempli d'une diarrhée brunâtre.

Vomissements. On acidifie par HCl, on filtre, on lave le filtre avec une solution d'acide tartrique. Sans autre traitement on laisse en contact pendant 20 minutes, par portions successives, avec le zinc et le couvercle de platine comme précédemment.

On ne constate pas de tache.

Contenu stomacal. Liquide verdâtre, fortement mêlé de bile On l'acidifie par HCl, on filtre; on lave le filtre avec une solution d'acide tartrique. Sans autre traitement, on l'examine directement avec le zinc dans le couvercle de platine. Il se fait une tâche noirâtre qui se dissout rapidement dans une solution très étendue de HCl; cette solution soumise à un courant de H^2S ne se colore pas en jaune, mais abandonne après quelque temps un très fin précipité brun, fort peu abondant.

Contenu intestinal. Destruction dans une cornue par HCl et ClO^3K. Élimination du chlore par SO^2 et évaporation ménagée. Précipitation des sulfures par courant prolongé de H^2S. Dissolution du dépôt par contac prolongé avec sulfhydrate amm. tiédi. Précipitation en acidifiant par HCl, dissolution du précipité dans HCl bouillant, ébullition pour chasser H^2S. Traitement par électrolyse entre le zinc et le platine comme précédemment.

Il se forme sur le couvercle de platine. une tache noirâtre fugace qui disparaît spontanément au bout de quelque temps. Le platine reste absolument brillant.

Tous les filtres des opérations précédentes sont lavés avec une solution d'acide tartrique. Cette solution est soumise à l'électrolyse : pas de tache sur le platine.

Conclusion : La recherche peut être considérée comme négative pour les vomissements, les contenus de l'estomac et de l'intestin. Les taches obtenues dans ces deux derniers cas n'ont évidemment rien de caractéristique, tout au plus pourrait-on admettre que pour le contenu stomacal une faible trace aurait pu être masquée.

Exp. XII. — Cobaye jeune, 300 gr.

Recherche de l'antimoine par électrolyse entre le zinc et le platine, après injection sous-cutanée de tartre stibié. Estomac isolé entre deux ligatures.

28 novembre 1894. — 11 h. L'animal est à jeun depuis la veille. Anesthésie à l'éther, laparotomie, ligature au cardia et au pylore pour isoler l'estomac. L'animal est recousu, puis on lui fait une injection sous la peau de 0,05 tartre stibié dans 2 cc. eau.

12 h. Rien d'apparent, sauf un peu de faiblesse.

3 h. On le trouve mort. L'estomac est rempli de liquide mêlé d'un peu de son.

On recueille le contenu de l'estomac et on y ajoute l'eau de lavage de la muqueuse. On filtre, on lave le filtre avec de l'eau acidifiée par HCl et additionnée d'acide tartrique.

Le premier filtrat, puis l'eau de lavage du dépôt resté sur le filtre sont examinés chacun séparément, sans autre traitement, en les versant par portions successives dans le couvercle de platine où repose une tige de zinc, comme dans les expériences précédentes.

Il ne se forme aucune tache sur le platine. Le résultat est donc négatif.

Exp. XIII. — Cobaye adulte.

Recherche de l'antimoine par électrolyse entre le zinc et le platine, après injection sous-cutanée de tartre stibié. Résultat négatif.

8 décembre 1894. — L'animal est à jeun depuis la veille.

3 h. Injection sous-cutanée de 0,05 tartre stibié dans 2 cc. eau.

4 h. Rien d'apparent. Nouvelle injection de 0,05 tartre stibié.

4 h. 30. Faiblesse. Cris rauques, un peu d'anhélation.

5 h. On le tue par asphyxie avec le gaz d'éclairage.

On recueille le contenu de l'estomac qui est rempli de liquide avec un peu de son.

On filtre; on lave le dépôt resté sur ce filtre avec une solution étendue de HCl additionnée d'acide tartrique. Le liquide total forme environ 20 cc.

On le soumet directement, sans autre traitement, à l'électrolyse entre le zinc et le platine, en le plaçant par portions successives dans un couvercle de platine où plonge une tige de zinc reposant sur ses bords.

On examine d'une part le liquide primitif filtré, d'autre part le lavage du résidu resté sur le filtre. Resultat absolument negatif, il ne se forme pas la moindre tache sur le platine qui reste brillant.

III. *Lithium, magnésium, strontium.*

Comme je l'ai rappelé au début de ce travail, la question des éliminations métalliques par la muqueuse intestinale, a pris depuis quelques années une grande importance.

Il est peu probable que la muqueuse gastrique participe au même processus. Toutefois, sans rien prejuger des résultats auxquels on pourrait arriver avec d'autres métaux, j'ai borné mes recherches au lithium, au magnésium et au strontium qui offrent certains avantages pour l'expérimentation. En effet, ces métaux peuvent être injectés impunément sous la peau ou dans les veines à doses relativement élevées et d'autre part leur recherche est facilitée par le fait qu'à l'état normal le strontium et le lithium manquent, le magnésium ne se trouve qu'en faible quantité dans les sécrétions gastriques.

Des traces de lithium ont pu être nettement retrouvées dans l'eau de lavage de l'estomac après injection sous-cutanée de 1 gr.

de chlorure de lithium ; la recherche a été négative pour le strontium. Le résultat reste douteux pour le magnésium ; en effet les quantités obtenues sont trop faibles, même après injection intra-veineuse de 10 gr., pour admettre qu'elles ne résultent pas d'une contamination alimentaire ou accidentelle

Exp. XIV. — Chien, fistule gastrique.

Recherche du lithium. Résultat positif.

5 juin 1894. — 3 h. 15. Injection sous-cutanée de 1 gr. chlorure de lithium dans 5 cc. eau, après lavage de l'estomac.

4 h. 45. Lavage de l'estomac. L'eau de lavage est spumeuse, jaunâtre, paraissant contenir de la bave et un peu de bile.

6 juin. — Animal bien portant. 11 h. et 3 h. 30, lavages.

7 juin. — 3 h. 30, lavage.

Tous ces lavages sont réunis, concentrés avec un peu d'acide nitrique, évaporés à sec, le résidu est calciné jusqu'à formation de charbon.

Le charbon est pulvérisé, puis calciné de nouveau avec précaution jusqu'à cessation de fumées odorantes. On le lave alors à l'eau bouillante, on filtre. Le filtrat renferme les sels solubles dans l'eau. On le précipite par le carbonate d'ammoniaque pour éliminer un peu de chaux.

Le filtrat est évaporé à sec dans une capsule et calciné légèrement avec un peu d'acide chlorhydrique. On reprend le résidu par l'alcool absolu qui dissout le chlorure de lithium et laisse les chlorures de potassium et de sodium.

On filtre ; l'alcool sert à faire les essais : 1° on l'enflamme dans l'obscurité pour examiner si la flamme prend une couleur rouge ; 2°, on dissout le résidu salin laissé par l'alcool dans un peu d'eau dont on imprègne un fil de platine pour l'examen spectroscopique.

On obtient les résultats suivants :

L'alcool absolu enflammé dans l'obscurité donne une coloration douteuse. Le résidu salin donne nettement au spectroscope la raie rouge du lithium accompagnant celle du sodium.

13 juin. — 10 h. matin. Injection sous-cutanée de 0,60 chlorure de lithium dans 10 cc. eau, après lavage de l'estomac.

11 h. matin, 3 h. 30 et 5 h. 15 soir, lavages.

On réunit le produit de ces trois lavages. Même méthode de recherche. Pas de coloration nette de la flamme de l'alcool, mais raie du lithium au spectroscope avec le résidu salin.

14 et 15 juin. — Lavages à 5 h.

On filtre et on réunit ces lavages. On les traite comme précédemment. On n'obtient plus la raie du lithium à l'examen spectroscopique.

Exp. XV. — Cobaye. 800 grammes.

Recherche du lithium. Estomac isolé entre deux ligatures. Résultat positif.

12 décembre 1894. — 11 h. 30. Anesthésie. Laparotomie, ligature de l'estomac à l'œsophage et au pylore.

Puis on recoud l'animal.

Midi. Injection sous-cutanée de 0,15 chlorure de lithium.

3 h. Injection sous-cutanée de 0,30 chlorure de lithium.

5 h. On sacrifie l'animal. On recueille le contenu de l'estomac ; on y joint l'eau de lavage de la muqueuse. On évapore à sec, on calcine et on détermine le lithium comme dans l'expérience précédente.

La flamme de l'alcool examinée dans l'obscurité n'offre pas de lueurs rouges évidentes. D'autre part le résidu salin examiné au spectroscope sur un fil de platine laisse voir nettement la raie du lithium associée à celle du sodium.

Il y a donc une très faible quantité de lithium dans le contenu stomacal, malgré les ligatures.

Exp. XVI. — Chien, grande taille.

Recherche du magnésium après injection intra veineuse. Isolement de l'estomac entre deux ligatures.

1er décembre 1894. — 3 h. 30. Animal à jeun depuis la veille. On commence l'anesthésie par le chloroforme, puis on la maintient en injectant deux grammes de chloral dans les veines. Laparotomie, ligature de l'estomac au cardia et au pylore.

On recoud l'animal.

De 4 à 5 h. On injecte peu à peu dans la veine crurale, en plusieurs fois, par fractions de 1 gr. dans 4 cc. d'eau, un total de 10 gr. de chlorure de magnésium.

5 h. 30. On sacrifie l'animal.

L'estomac est vide et renferme seulement quelques mucosités. On lave la muqueuse à l'eau distillée et on recueille l'eau de lavage, on l'acidifie par un peu d'acide chlorhydrique et on filtre.

Dans le filtrat on recherche d'abord la présence du chloroforme et du chloral (voir Exp. XVIII). Cette recherche faite, on concentre au bain-marie, on acidifie de nouveau par HCl, on filtre et on isole le magnésium par la méthode suivante : Neutralisation par le carbonate de soude pur, ébullition avec perchlorure de fer et acétate de soude, filtration du liquide incolore pour éliminer l'acide phosphorique. On alcalinise le filtrat par l'ammoniaque, on ajoute du chlorhydrate, puis du carbonate d'ammoniaque. on chauffe et on filtre pour éliminer les sels terreux. Le filtrat est additionné de phosphate d'ammoniaque et abandonné au repos pour précipiter le magnésium à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien.

On obtient seulement au bout de quelques instants un louche peu épais qui se dépose peu à peu au fond du tube en couche très mince.

On recueille ce dépôt dans le creuset du platine, on l'incinère pour le convertir en pyrophosphate de magnésie, on le pèse.

On trouve seulement 0,008, correspondant à 0,0068 $Mg\ Cl^2$.

Conclusion : La fraction trouvée dans l'estomac est si faible par rapport à la quantité injectée qu'il est impossible de préciser si elle indique réellement un passage insignifiant à travers la muqueuse, ou bien si elle ne serait pas le résultat d'une imprégnation alimentaire, soit du mélange d'un peu de sang lors de l'incision malgré les précautions prises.

Exp. XVII. — Chien, fistule gastrique.

Recherche du strontium. Résultat négatif.

28 mai 1894. — 3 h. 45. Injection sous-cutanée de 0.50 chlorure de strontium pur, exempt de baryum, dans 10 cc. eau, après lavage de l'estomac.

4 h. 40 et 6 h. Lavages.

29 et 30 mai. — Lavages à 4 h. Repas légers.

On réunit tous ces lavages, on les acidifie par l'acide nitrique et, sans les filtrer, on évapore à sec au bain-marie, puis on calcine le résidu. On recherche le strontium dans les cendres par la méthode suivante : On dissout les cendres dans HCl étendu, on filtre, on a un résidu sur le filtre A et un filtrat B.

A. Le résidu insoluble peut contenir des sulfates Ca et Sr. On le fait bouillir avec solution de carbonate de potasse pur qui transforme ces sulfates en carbonates. On filtre et on dissout les carbonates dans HCl étendu.

B. Le filtrat qui peut contenir des phosphates est neutralisé par du carbonate de soude pur additionné d'acétate de soude et de Fe^2Cl^6, porté à l'ébullition et filtré. Le filtrat est ainsi débarassé de l'acide phosphorique.

On réunit les solutions des traitements A et B. On alcalinise par l'ammoniaque et on précipite par du carbonate d'ammoniaque, en présence de chlorhydrate d'ammoniaque.

On lave le précipité recueilli après contact de 24 h. On le dissout dans HCl étendu ; on évapore à sec, on calcine légèrement, on reprend par l'eau et on filtre. On a une solution neutre des chlorures terreux. Une portion est laissée en contact pendant 24 heures avec une solution saturée de gypse. En cas de strontium, il se produirait un louche ou un précipité de sulfate de strontium.

L'autre portion est évaporée à sec, on reprend par l'alcool le résidu des chlorures et on enflamme cet alcool dans un endroit obscur. En présence du strontium la flamme se colore en rouge.

Cette première expérience a donné le résultat suivant : Avec la solution saturée de gypse, pas de couche ni dépôt après contact pendant 24 heures; d'autre part la flamme de l'alcool a paru donner par instant une faible lueur rouge, un peu indécise.

1er juin. — 3 h. Injection sous-cutanée de 1 gr. de chlorure de strontium pur dans 10 cc. eau, après lavage de l'estomac.

2 juin. — 8 h. 30 m. et 3 h. s. Lavages.

4 juin. — 4 h. Lavage.

On réunit tous ces lavages dans une même analyse effectuée d'après la méthode qui vient d'être exposée.

La coloration de la flamme reste indécise ; en présence de la solution de gypse, on ne constate pas de louche ni de dépôt après contact prolongé. Le résultat est donc négatif.

Corps organiques.

I. *Chloral, gaïacol, antipyrine, acides salicylique et gallique.*

Pour plusieurs de ces corps, les réactions sont d'une sensibilité telle qu'elles permettent, après isolement préalable, de déceler les moindres traces. Or pour la plupart d'entre eux, les recherches faites avec le contenu de l'estomac sont restées négatives. Il est remarquable en particulier que l'acide salicylique qui passe si facilement dans toutes les sécrétions, que l'on retrouve aisément dans la salive et la bile, ait presque constamment fait défaut dans le contenu de l'estomac.

Exp. XVIII. — Chien.

Recherche du chloral. Résultat négatif.

Même expérience que celle détaillée au n° XVI à laquelle je renvoie pour les détails.

L'animal a reçu 2 gr. de chloral dans les veines pour compléter une anesthésie par le chloroforme. Laparotomie, estomac isolé entre deux ligatures.

On recherche le chloral dans le contenu stomacal de la façon suivante :

1° On distille le contenu stomacal, acidifié par HCl, dans un appareil fermé à réfrigérant. Dans le produit de la distillation on recherche s'il n'existe pas de chloroforme préformé à l'aide de la réaction de l'isonitrile (phénylcarbylamine). Pour effectuer cette réaction, on ajoute au liquide distillé de la soude alcoolique et un peu d'aniline, puis on fait bouillir : en présence du chloroforme, il se dégage une odeur pénétrante et caractéristique de phénylcarbylamine.

On ne trouve pas de chloroforme préformé. On filtre et on concentre au bain-marie, le liquide resté dans le ballon, puis on le réintroduit dans l'appareil et on distille de nouveau après avoir fortement alcalinisé par la soude. En présence d'un alcali le chloral dégage du chloroforme.

Le produit de la distillation ne donne pas davantage la réaction de l'isonitrile.

Exp. XIX. — Cobaye, 260 gr.

Recherche du gaïacol. Résultat positif.

16 juin. — Injection sous-cutanée de 0.10 gaïacol dans ½ cc. alcool additionné de 2 cc. d'eau pour faire une solution opalescente.

18 juin. — Injection de 0,15 gaïacol. Même solution.

20 juin. — Injection de 0,20 gaïacol. L'animal meurt dans le collapsus 1 ½ heure après l'injection.

On détache l'estomac entre deux ligatures. On le lave extérieurement à grande eau, puis on l'ouvre sur une capsule et on fait, à l'aide d'un filet d'eau, tomber le contenu formé d'une masse demi-liquide de son et de pain à moitié digéré. On lave bien l'intérieur de l'estomac à l'aide d'un filet d'eau.

Le contenu de l'estomac avec l'eau de lavage de la surface interne est additionné d'un excès d'alcool et laissé en contact 24 heures. On filtre. L'alcool filtré est agité par petites portions avec de l'éther, en présence d'un grand excès d'eau. On décante l'éther, le filtre, l'évapore dans un courant d'air; il reste environ 2 cc. de résidu aqueux. Ce résidu aqueux exale une faible odeur de gaïacol et présente les réactions suivantes :

Coloration jaune-paille avec NO^3H, qui devient jaune-serin en y ajoutant de l'ammoniaque.

Avec une solution étendue de Fe^2Cl^6 légèrement acidulée par HCl, teinte d'un jaune rougeâtre bien visible par comparaison avec la solution témoin qui reste couleur vin blanc.

Il y a donc une trace évidente de gaïacol libre dans le contenu de l'estomac. Mais il n'a pas été pris de précaution spéciale contre le mélange de bile ou de salive.

Exp. XX. — Chatte adulte.

Recherche de l'acide salicylique. Résultat négatif.

15 octobre 1889. — Animal éthérisé. Canule d'injection dans la veine crurale. Ligature de l'œsophage au cou.

4 h. 7. Injection intra-veineuse de 1 gr. de salicylate de soude dans 8 cc. eau.

4 h. 30. On tue l'animal.

On recueille le contenu de l'estomac. On filtre. Pas de coloration avec Fe^2Cl^6. Une goutte de perchlorure déposée directement sur la muqueuse ne donne lieu à aucune teinte violette.

Vessie vide. La bile contenue dans la vésicule biliaire donne une réaction nette avec Fe^2Cl^6. La salive mêlée de mucus bronchique, recueillie dans l'œsophage au-dessus de la ligature se teinte faiblement.

Exp. XXI. — Rat albinos.

Recherche de l'acide salicylique. Résultat négatif.

3 aout 1889. — 3 h. Injection sous-cutanée de 0.20 salicylate de soude dans 1 cc. eau.

3 h. 30. Animal sacrifié. Estomac plein de matières alimentaires; on

recueille le contenu, on l'étale sur une assiette et on l'arrose avec une solution étendue de Fe^2Cl^6. Pas la moindre coloration violacée. Pas de coloration non plus avec le contenu intestinal.

Coloration vive dans l'urine.

Exp. XXII. — Lapin.

Recherche de l'acide salicylique. Résultat négatif.

5 octobre 1889. — 3 h. 30. Injection sous-cutanée de 1 gr. salicylate de soude dans 3 cc. eau.

4 h. Animal sacrifié.

L'urine se colore vivement en violet par Fe^2Cl^6, réaction nette dans la bile et dans l'intestin au-dessous de l'abouchement des canaux biliaires.

Réaction nulle sur une portion du contenu stomacal filtré et lavé. On agite le reste de la solution avec de l'éther, après l'avoir légèrement acidifiée par HCl, on décante et filtre l'éther, et on l'évapore doucement dans une capsule avec une goutte de solution étendue de Fe^2Cl^6 ; pas de coloration violacée.

Exp. XXIII. — Chien, fistule gastrique.

Recherche de l'acide salicylique. Trace d'origine probablement salivaire.

28 mars 1894. — 4 h. Injection sous-cutanée de 0,25 salicylate de soude dans 2 ½ cc. eau. Animal à jeun depuis la veille.

4 h. 30. On recueille l'eau de lavage de l'estomac mêlée de mucosités et de bave.

5 h. 15. Nouveau lavage. On mêle le liquide au précédent. Pas de réaction directe avec Fe^2Cl^6.

On concentre alors, après filtration, au bain-marie. On filtre de nouveau, on acidifie légèrement par HCl et on agite le liquide avec du chloroforme dans une burette à robinet.

On laisse déposer le chloroforme, on le sépare, on le filtre et on l'évapore doucement dans une capsule avec une goutte d'une solution étendue de Fe^2Cl^6. Le résidu présente une teinte violacée très pâle.

31 mars. — Animal à jeun depuis la veille.

3 h. 35. Injection sous-cutanée de 0,50 salicylate de soude dans 4 cc. eau.

4 h. 15 à 4 h. 20. Lavages de l'estomac.

Pas de réaction directe avec Fe^2Cl^6 sur une portion de l'eau de lavage. On soumet alors le reste au même traitement que précédemment et on obtient également une coloration violacée très pâle.

Cette expérience a donc permis, en procédant par isolement, de reconnaître la présence de faibles traces d'acide salicylique dans l'eau de lavage de l'estomac, mais il est extrêmement probable qu'elles y ont été amenées par le mélange de bave.

Exp. XXIV. — Grand chien.

Recherche de l'acide salicylique. Estomac isolé entre deux ligatures. Résultat négatif.

14 avril 1894. — Anesthésie. Canule dans la veine crurale. Ligature de l'estomac au pylore et au cardia. Animal à jeun depuis la veille.

4 h. 30. Injection intra-veineuse de 0,50 de salicylate de soude dans 20 cc. eau. On le recoud.

4 h. 45. L'animal est remis et circule dans le laboratoire.

5 h. 15. On le sacrifie par hémorragie.

On recueille le contenu de l'estomac et on y ajoute l'eau de lavage de la muqueuse. Il y a encore des aliments.

La muqueuse traitée ensuite directement par une solution étendue Fe^2Cl^6 ne donne aucune teinte violette.

Pas de teinte non plus avec Fe^2Cl^6 pour une eau de lavage passant par l'œsophage et ramenant un peu de bave.

On concentre au bain-marie après acidulation par HCl et on réduit en consistance pâteuse le contenu stomacal. On reprend par alcool. On laisse macérer quelques heures et on filtre. On évapore à sec le filtrat. On reprend au bain-marie par eau légèrement alcalinisée par NaOH. On filtre.

On agite dans burette de Mohr, avec du chloroforme, le filtrat acidifié par HCl. Après repos on décante le chloroforme, on le filtre, on le lave et le filtre de nouveau. On évapore dans une capsule en présence d'une goutte de Fe^2Cl^6 très étendu. Pas de coloration caractéristique. Il n'y a donc pas trace d'acide salicylique dans l'estomac.

Exp. XXV. — Rats et cobayes.

Recherche de l'acide salicylique dans plusieurs estomacs. Résultat positif.

Septembre 1894. — Les estomacs de deux rats et de deux cobayes qui ont succombé à des injections sous-cutanées de salicylate de soude sont ouverts et immergés avec leur contenu dans de l'alcool acidifié par HCl.

Après une quinzaine de jours de macération, on filtre et on lave le résidu à l'alcool.

Le filtrat est évaporé au bain-marie, le résidu aqueux est étendu d'eau, alcalinisé par la soude, puis filtré. Cette solution, acidifiée par HCl, est agitée avec de l'éther. On décante l'éther, le filtre, l'agite encore avec de l'eau pour le laver, puis on l'évapore dans une capsule avec une goutte de solution de Fe^2Cl^6. Le résidu présente une coloration violette franche.

Exp. XXVI. — Rats et cobayes.

Recherche de l'acide gallique dans plusieurs estomacs de rats et cobayes. Résultat négatif.

Septembre 1894. — Les estomacs de trois rats et deux cobayes qui ont succombé à la suite d'injections sous-cutanées de gallate de soude sont traités par la même méthode qui a servi à caractériser l'acide salicylique dans l'expérience précédente.

Le résidu laissé par l'éther en présence d'une goutte de solution de Fe^2Cl^6, ne présente aucune coloration spéciale. La moindre trace d'acide gallique eût donné une teinte noire.

Exp. XXVII. — Chien, fistule.

Recherche de l'acide gallique. Résultat négatif.

6 août 1894. — 3 h. 30. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 0,50 gallate de soude dans 15 à 20 cc. eau.

5 h. 20. Lavage. Le lendemain à 10 h. m., nouveau lavage. On réunit le produit de ces deux lavages, on les neutralise par un peu de potasse, on filtre, puis on concentre au bain-marie. La solution reste incolore ; une partie additionnée de Fe^2Cl^6 ne se teinte pas en noir.

On acidifie alors le reste avec HCl, on agite avec de l'éther. Cet éther est décanté, filtré, lavé par agitation avec de l'eau ; puis on l'évapore dans une capsule avec quelques gouttes de solution de Fe^2Cl^6 : aucune teinte noirâtre.

10 août. — 3 h. 30. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 1 gr. gallate de soude dans 10 cc. eau.

5 h. 30. Lavage. Le lendemain à 9 h. m., deuxième lavage. On les réunit et soumet au même traitement que ci-dessus. Pas de trace de coloration noire avec Fe^2Cl^6.

L'urine du chien, noircit peu à peu à l'air après avoir été neutralisée. Additionnée de Fe^2Cl^6, elle prend l'aspect de l'encre.

Exp. XXVIII. — Chien, fistule.

Recherche de l'antipyrine. Résultat négatif dans un cas ; dans un second, présence d'une trace d'origine douteuse.

2 avril 1894. — Injection sous-cutanée de 0,25 antipyrine. Lavage perdu.

4 avril. — 3 h. 50. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 0,50 antipyrine dans 4 cc. eau.

4 h. 40 à 4 h. 50. Lavages de l'estomac. On réunit les eaux de lavage, on les filtre et on les concentre au bain-marie. Pas de réaction directe avec Fe^2Cl^6. On agite alors le liquide concentré avec du chloroforme après l'avoir alcalinisé. On filtre le chloroforme et on l'évapore dans une capsule en présence de quelques gouttes d'une solution étendue de Fe^2Cl^6. Aucune teinte rougeâtre.

7 avril. — 3 h. 05. Injection sous-cutanée de 0,75 antipyrine dans 5 cc. eau.

4 h. 40 à 4 h. 50. Lavages de l'estomac. On les soumet au même traitement que ci-dessus.

Il se manifeste par évaporation du chloroforme en présence de Fe^2Cl^6 une très légère teinte rougeâtre, indiquant une trace d'antipyrine.

L'antipyrine paraît donc passer difficilement dans l'estomac. Il est bien possible que la trace obtenue dans la seconde recherche ait été amenée

par le mélange de bave. En tout cas, la quantité obtenue est si minime qu'elle ne justifie pas une expérience ultérieure pour décider la provenance.

II. *Alcaloïdes: morphine, quinine, strychnine, atropine.*

La question de l'élimination stomacale des alcaloïdes a pris ces derniers temps une importance pratique depuis que l'on a proposé le lavage de l'estomac dans les cas d'empoisonnement alors même que le toxique n'aurait pas été introduit par voie gastrique. Alt [1], dans des recherches expérimentales faites sur des chiens, a retrouvé de la morphine dans les vomissements et dans les eaux de lavage d'estomac. D'après cet auteur, l'élimination stomacale atteint son apogée 25 à 30 minutes après l'injection ; on pourrait ainsi retrouver la moitié de la quantité injectée sous la peau. En administrant des doses mortelles, il a pu au moyen du lavage de l'estomac arrêter les accidents et empêcher la mort. Des résultats analogues auraient été obtenus sur l'homme.

La morphine ainsi retrouvée dans l'estomac provient-elle de la salive ingérée ou bien est-elle réellement éliminée par la muqueuse gastrique ? Rosenthal [2] a constaté la présence de la morphine dans la salive, mais il déclare que la proportion évacuée par cette voie est plus faible que celle qui apparaît dans le suc gastrique lui-même.

Alt [3] a pu également retirer de l'estomac des chiens, à l'aide de lavages, du venin de serpent qu'il avait injecté sous la peau. Le principe actif précipité par l'alcool, présentait les réactions des toxalbumines.

D'après Kandidoff [4], la quinine, introduite par voie rectale chez l'homme, pourrait être décelée dans l'estomac seulement au moment du maximum du passage dans les urines, c'est-à-dire de deux à onze heures après l'introduction. Pour les autres substances qu'il a étudiées, iodure et bromure de potassium, arsénite de potasse, salicylate de soude et antipyrine, l'apparition dans l'estomac commence et cesse avec l'élimination urinaire.

[1] K. Alt. *Berlin klin. Wochenschr.* 1889, n° 25. Analysé dans cette *Revue*. 1889, p. 740.
[2] J. Rosenthal. *Centralblatt. f. klin. Med.* 1893. XIV. 8 et 10.
[3] Alt. *Münchener med. Wochenschr.* 1892, n° 41.
[4] Kandidoff. *Inaug. dissert.* St-Pétersbourg. 1893. Analysé in *Maly's Jahresb. üb. Thierchem.* XXIII, p. 294.

Dans mes expériences, faites avec plusieurs alcaloïdes. je n'ai pu retrouver dans l'estomac que des proportions bien minimes par rapport à la dose injectée, parfois même les résultats sont restés nuls ou douteux. Avec la morphine et la quinine, j'ai obtenu des solutions qui ont donné un léger louche avec les réactifs généraux, mais les quantités isolées ont été trop faibles pour donner nettement les réactions spéciales. Avec la strychnine, le résultat de l'examen physiologique est resté négatif; avec l'atropine, j'ai eu un extrait capable de dilater la pupille. D'autre part, chez le chien porteur d'une fistule gastrique, les lavages répétés de l'estomac n'ont pas paru modifier sensiblement l'intensité des phénomènes toxiques. Il en a été de même pour deux chats qui ont reçu la même dose de morphine, mais dont l'un était soumis à une irrigation continue de l'estomac à l'aide d'une fistule.

En tenant compte d'une part du mélange de salive ou de bile, et de l'autre de la présence possible de traces de peptone dans les produits isolés, je dois reconnaître que l'élimination des alcaloïdes par la muqueuse gastrique n'a pas eu dans mes expériences l'importance que les auteurs précédents lui ont reconnu dans les leurs. Ces divergences trouvent probablement leur explication dans les conditions expérimentales différentes et tout particulièrement dans la difficulté de saisir le moment favorable pour la recherche[1].

Exp. XXIX. — Chien, fistule gastrique.

Recherche de la morphine. Simple louche avec les réactifs généraux. Pas de modification de l'intoxication par les lavages.

9 mai 1894. — 2 h. 45. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 0,05 chlorhydrate de morphine dans 2 cc. eau.

3 h. 30. Apathie, somnolence, faiblesse du train postérieur. Sensibilité exagérée au bruit.

4 h. et 5 h. 30. Lavages de l'estomac.

6 h. Même état. Démarche hyénoïde. Tendance à garder la position donnée.

10 mai. — 10 h. L'animal est remis. Lavage.

On réunit toutes ces eaux de lavage. On acidifie légèrement par HCl, on filtre, on concentre au bain-marie. On filtre de nouveau. La solution lim-

[1] On trouvera dans une annexe à ce travail, qui sera publiée ultérieurement, quelques nouvelles expériences relatives à la recherche de la morphine, et dont la communication a été retardée.

pide, acide, est agitée dans une burette à robinet avec de l'éther de pétrole pour la purifier. On décante l'éther, puis on agite longuement le liquide aqueux avec de l'alcool amylique pur, après l'avoir alcalinisé par l'ammoniaque selon la méthode de Dragendorf. Après repos, on sépare l'alcool amylique, on le filtre et on l'agite à plusieurs reprises avec de l'eau pour le laver. Enfin on évapore cet alcool amylique dans une petite capsule, on reprend le résidu par l'eau légèrement acidifiée par HCl, on filtre. On évapore de nouveau à sec au bain-marie, dans deux verres de montre. Sur l'un on essaie directement la réaction de Fröde avec une goutte d'acide sulfurique renfermant du molybdate de soude; dans l'autre, on redissout le résidu dans un peu d'eau distillée pour essayer l'action des réactifs généraux : solution iodo-iodurée, réactif picro-citrique.

On obtient les résultats suivants : Avec le réactif iodo-ioduré, ainsi qu'avec le réactif picro-citrique, il se produit un fort louche qui disparaît à chaud et reparaît par le refroidissement. — Avec le rèactif de Fröde, on obtient une teinte bleu verdâtre douteuse n'offrant rien de caractéristique.

21 mai. — 3 h. 45. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 0,06 chlorhydrate de morphine dans 3 cc. eau.

Peu après l'animal vomit.

4 h. Lavage de l'estomac. L'animal est ahuri, anxieux. Diarrhée. Légère anhélation.

4 h. 30. Deuxième lavage. Démarche hyénoïde.

5 h. Troisième lavage. Même état.

6 h. Quatrième lavage. L'animal est abattu, il se couche; si on l'excite il fait quelques pas en traînant le train postérieur, les yeux hagards, la langue pendante, puis se recouche de nouveau.

6 h. 30. Cinquième lavage. Même état.

22 mai. — 8 h. m. Sixième lavage. L'animal est remis, mais il paraît un peu fatigué.

On réunit toutes ces eaux de lavage et on les soumet au même traitement que dans l'expérience ci-dessus.

Louche net avec le réactif iodo-ioduré ainsi qu'avec le réactif citro-picrique d'Esbach, soluble à chaud.

Avec le réactif de Fröde, pas de coloration violette immédiate. A la longue seulement, teinte bleuâtre non caractéristique.

Intoxication comparée avec ou sans lavages de l'estomac.

17 juillet. — 2 h. 50. Injection sous-cutanée après lavage de l'estomac, de 0,10 chlorhydrate de morphine dans 2 cc. eau.

3 h. 30. Grand lavage. Animal apathique, faible, endormi. Pas de vomissement.

4 h. 20. Deuxième lavage. Ahurissement, faiblesse, hyperacousie, anxiété.

5 h. Troisième lavage. Démarche hyénoïde. L'animal se couche.

5 h. 40. Quatrième lavage. Même état de prostration.

6 h. 30. Cinquième lavage. Pas de changement.

Malgré les lavages, répétés et abondants, chacun d'eux ayant dure plusieurs minutes, le chien a présenté les mêmes symptômes que dans l'expérience précédente où ces lavages n'ont pas été effectués. Ils n'ont donc eu aucun effet appréciable sur la marche de l'intoxication.

On réunit toutes ces eaux de lavage, on les concentre et on les soumet aux méthodes de recherche qui ont été exposées precédemment.

On obtient avec les réactifs iodo-ioduré et citropicrique un tres faible louche disparaissant par la chaleur; avec le réactif de Fröde, pas de coloration violette immédiate, mais on voit seulement se développer peu a peu une teinte bleu verdâtre non caractéristique.

31 juillet. — 2 h. 55. Injection sous-cutanée de 0,10 chlorhydrate de morphine dans 2 cc. eau.

3 h. 15. Affaiblissement, ahurissement. Pas de vomissements.

3 h. 45. Démarche hyénoïde; il peut a peine se tenir sur ses jambes et se couche sur le ventre. Hyperacousie. Prostration.

4 h. Même état.

1er août. — Remis. Encore un peu de faiblesse et d'ahurissement. Il n'y a pas de vomissements.

Dans cette expérience on n'a pas pratiqué de lavages de l'estomac et on compare l'état de l'animal avec celui de l'expérience précédente dans laquelle ces lavages ont été faits. Il n'y a pas de différence notable.

Exp. XXX. — Chats A et B, de 3 kilogr.

Recherche de la morphine. Marche comparée de l'intoxication avec ou sans lavage de l'estomac.

Chat A. *Intoxication sans lavages de l'estomac.*

23 octobre 1889. — 3 h. 25. Injection sous-cutanée de 0,05 morphine dans 2 cc. eau.

3. h. 30. Agitation. Anxiété.

4 h. Animal très agité, affolé. Etat d'anxiété et d'excitation. Pupilles dilatées, œil hagard.

4 h. 35. Agitation toujours très violente. Crises de convulsions. Anhélation. Pupilles largement dilatées.

5 h. 30. Même état d'agitation anxieuse.

24 octobre. — Somnolence, fatigue. Pupilles contractées.

Chat B. *Intoxication avec lavages de l'estomac.*

24 octobre. — On pratique au chat une fistule gastrique dans laquelle on fixe une sonde à double courant.

3 h. 5. Injection sous-cutanée de 0,05 chlorhydrate de morphine.

3 h. 10. On soumet l'estomac à des irrigations continues à l'eau tiède à l'aide de la sonde à double courant.

On pratique ces irrigations jusqu'à 4 h. du soir pendant 50 minutes.

On détache l'animal. Il présente absolument le même état d'agitation et

d'affolement que le chat A ; les pupilles sont dilatées. Il n'y a pas de différence appréciable dans l'état des deux animaux, malgré les lavages.

On concentre au bain-marie les eaux de lavages, on les amène à un petit volume et on recherche la morphine par les mêmes procédés que dans l'expérience précédente. Même résultat : très faible louche avec le réactif iodo-ioduré et la solution citropicrique, pas de coloration caractéristique avec le réactif de Fröde.

Exp. XXXI. -- Chatte adulte.

Recherche de la quinine. Ligature de l'œsophage. Résultat négatif.

4 octobre 1893. - 4 h. Injection sous-cutanée de 0,50 chlorhydrate de quinine dans 5 cc. eau.

On pratique immédiatement après la ligature de l'œsophage au cou pour empêcher la salive de pénétrer dans l'estomac. Animal à jeun.

4 h. 25. On sacrifie l'animal. On recueille avec précaution le contenu de l'estomac, on y joint l'eau de lavage de la muqueuse.

On acidifie par HCl, on filtre, on concentre au bain-marie, on filtre de nouveau. On agite la solution acide dans une burette à robinet, d'abord avec l'éther de pétrole pour la purifier selon la méthode de Dragendorf; puis après décantation de l'éther, on alcalinise par l'ammoniaque la solution aqueuse et on l'agite longuement avec du chloroforme.

On filtre le chloroforme, après dépôt suffisant, on le lave en l'agitant avec de l'eau, puis on l'évapore dans une capsule. On reprend le résidu par l'eau légèrement acidulée par HCl, on filtre, on évapore de nouveau à sec au bain marie et on reprend par l'eau.

La solution est soumise aux essais suivants :

1° Action des réactifs généraux, solution iodo-iodurée, réactifs de Tanret et d'Esbach. 2° Action de l'eau de chlore et de l'ammoniaque.

On obtient les résultats suivants :

Pas de louche appréciable avec les réactifs généraux.

Pas de teinte verte avec l'eau de chlore et l'ammoniaque.

Exp. XXXII. — Chien fistule.

Recherche de la quinine. Simple louche avec les réactifs généraux; pas de réaction spéciale.

9 avril 1894. — 3 h. 45. Injection sous-cutanée, après lavage de l'estomac, de 0,20 chlorhydrate de quinine dans 4 cc. eau.

4 h. 30 à 5 h. 40. Lavages de l'estomac. On recueille les eaux de lavage, on les acidifie par HCl, on les filtre, puis on les concentre au bain-marie.

11 avril. — 4 h. 5. Injection sous-cutanée, après lavage, de 0,30 chlorhydrate de quinine dans 4 cc. eau.

5 h. et 5 h. 45. Lavages de l'estomac.

Après acidification et filtration, on réunit ces eaux de lavage à celles du 9 avril et on les traite pour la même méthode pour la recherche de la quinine, que dans l'expérience précédente.

On obtient un louche fort avec le réactif iodo-ioduré, un louche faible avec le réactif citro-picrique. Ces louches disparaissent par la chaleur et reparaissent avec le refroidissement. L'intensité de ses louches pourrait correspondre à celui que donnerait dans la même quantité de liquide, environ 0,002 chlorhydrate de quinine.

15 mai. — 3 h. 30. Injection sous-cutanée. après lavage de l'estomac, de 0,30 chlorhydrate de quinine.

4 h. 15 et 5 h. 30. Lavages.

16 mai. — 10 h. matin, troisième lavage.

On réunit ces eaux de lavage et on les traite comme précédemment pour la recherche de la quinine.

On obtient les résultats suivants :

Avec les réactifs généraux picro-citrique, iodo-ioduré et iodo-mercurique, louches faibles disparaissant par la chaleur.

Avec l'eau de chlore et l'ammoniaque, pas de teinte verte : le ménisque de la surface du liquide paraît cependant présenter un léger reflet verdâtre.

17 et 18 mai. — Lavages. On réunit ces eaux, on les soumet au même traitement. On n'observe pas de louche avec les réactifs généraux précédemment employés. Il s'agissait donc bien probablement de quelques milligr. de quinine, quantité bien faible par rapport à la dose injectée.

Exp. XXXIII. — Chat, 3 kilogr.

Recherche physiologique de la strychnine. Résultat négatif.

28 octobre 1889. — 3 h. 42. Injection sous-cutanée de 0,004 nitrate de strychnine. Animal à jeun.

3 h. 50. Légères convulsions. On maintient l'animal sur le dos.

4 h. 5. Nouvelle injection de 0,002 nitrate de strychnine. Légères convulsions.

4 h. 10. Injection de 0,002.

4 h. 12. Fortes convulsions tétaniques.

4 h. 20. Mort dans un accès de convulsions.

L'animal a reçu en tout 0,008 nitrate de strychnine.

On ouvre l'estomac; on recueille le contenu, on y joint l'eau de lavage de la muqueuse. On filtre, on concentre au bain-marie. On injecte ce liquide concentré sous la peau d'un petit rat tout jeune : pas de convulsions, aucun trouble appréciable.

Des expériences comparatives ont montré qu'une dose d'environ 0,001 aurait provoqué des convulsions mortelles chez un rat de cette taille.

Exp. XXXIV. — Cobayes et rats.

Recherche physiologique de la strychnine. Résultat négatif.

24 décembre 1889. — Deux jeunes cobayes et deux rats à jeun ont été empoisonnés par la strychnine à dose croissante. Ils reçoivent en tout 0,005 nitrate de strychnine :

1er Cobaye. 3 h. 40. Injection hypodermique de 1/4 milligr. de nitrate de strychnine.

4 h. 7. Injection de 1/2 milligr. Rien d'appréciable.

5 h. Injection de 1/2 millig.

Convulsions. Mort. Il a reçu en tout 0,0013.

2me Cobaye. 3 h. 42. Injection hypodermique de 1/2 millig. nitrate de strychnine dans 1/2 cc. eau.

4 h. 7. Injection de 1/4 millig.

4 h. 40. Même injection. Rien d'appréciable.

5 h. Injection de 1/2 milligr. Quelques minutes après, convulsion, mort. Il a reçu en tout 0,0015.

1er Rat. 3 h. 45. Injection hypodermique 1/4 milligr. nitrate de strychnine.

4. h. 10. Même injection. Rien d'appréciable.

5. h. Injection de 1/2 milligr. Peu après convulsion et mort. Il a reçu en tout 0,001.

2me Rat. 3 h. 46. Injection hypodermique 1/8 milligr. nitrate de strychnine.

4 h. 20. Injection de 1/4 milligr. Rien d'appréciable.

5 h. Injection de 1/2 milligr. Peu après convulsions et mort. L'animal a reçu en tout 0,0013.

On recueille le contenu des estomacs de ces quatre animaux, on y joint les estomacs eux-mêmes coupés en petits morceaux. On laisse macérer avec un peu d'eau pendant 24 heures. On porte à l'ébullition. On filtre, on exprime et lave le résidu, puis on concentre le tout au bain-marie.

On injecte le produit de la concentration dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille rousse. Aucun effet convulsif.

Une dose de 1/20 milligr. aurait suffi à provoquer un état convulsif chez la grenouille rousse.

Exp. XXXV. — Rat.

Recherche physiologique de l'atropine. Résultat positif.

10 octobre 1889. — 3 h. 50. Injection sous-cutanée de sulfate atropine (quantité non dosée). Animal à jeun.

Asphyxié à 4 h. 15 par le gaz d'éclairage.

L'estomac est isolé entré deux ligatures, lavé, puis ouvert.

On laisse quelques minutes au bain-marie avec un peu d'eau, puis on filtre.

Le filtrat est essayé sur l'œil d'un autre rat.

5 h. 15. La pupille sur laquelle l'essai a été fait est nettement dilatée, comparativement à l'autre.

Examen confirmatif le lendemain sur un autre rat avec la même solution.

Exp. XXXVI. — Deux Rats, A et B.

Recherche physiologique de l'atropine après ligature de l'œsophage. Résultat positif dans une des expériences.

Rat A. — 11 octobre 1889. — Ligature de l'œsophage au cou; animal éthérisé.

4 h. 5. Injection sous-cutanée de sulfate atropine (quantité non dosée). Animal a jeun.

Tué 25 minutes après. Estomac recueilli et détaché entre deux ligatures, lavé extérieurement, on l'a ouvert et on le laisse macérer dans eau distillée à 40° pendant quelques minutes. Le liquide est filtré, le filtrat instillé dans l'œil d'un rat ne détermine pas de dilatation de la pupille.

Rat B. — Même traitement. Ligature de l'œsophage au cou.

4 h. 20. Injection sous-cutanée de sulfate atropine.

Tué 25 minutes après.

Estomac traité comme précédemment. Le filtrat instillé dans l'œil d'un rat détermine une légère dilatation de la pupille, évidente. Il y a donc eu une élimination légère d'atropine dans l'estomac malgré la ligature de l'œsophage qui empêche le mélange de salive.

Appendice.

En terminant, je résume, en les exposant dans l'ordre chronologique, les expériences faites sur le chien porteur d'une fistule gastrique. Elles sont disséminées dans le texte à propos de chaque corps cherché, et il n'est pas sans intérêt de voir comment elles se sont succédées. Dans l'intervalle des expériences, et jusqu'à celle qui lui fut fatale, ce chien a joui d'une parfaite santé; il était vif, enjoué, l'appétit excellent, les digestions bonnes. Il ne semble donc pas avoir présenté, du côté de l'estomac, des troubles en rapport avec les lésions provoquées par une élimination prolongée telles qu'elles ont été décrites, par exemple, par Rose, Binz, Bœhm [1], à la suite d'injections sous-cutanées ou intraveineuses d'iodures alcalins, d'iode, d'iodates et d'iodoforme. Je n'ai pas fait toutefois de recherches spéciales dans cette direction.

Exposé chronologique des expériences faites sur le chien porteur d'une fistule gastrique.

La fistule est pratiquée par le prof. Prevost au commencement de mars. Le poids de l'animal est de 9 kilogr.

[1] Rose. *Wirch. Arch.*, Bd. XXXV. — Binz. *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, VIII et XIII. — Bœhm. Sitzungsberichte der *Gesellsch. zu Beförd. der gesamt. Naturwissensch. zu Marburg*, août, 1882.

28 mars.	Inject.	sous-cut.	0,25	salicylate de soude.	Exp. XXIII.
31 »	»	»	0,50	» »	» »
2 avril.	»	»	0,25	antipyrine.	» perdue.
4 »	»	»	0,50	»	» XXVIII.
7 »	»	»	0,75	»	» »
9 »	»	»	0,20	chlor. quinine.	» XXXIII.
11 »	»	»	0,30	» »	» »
14 »	»	»	0,50	iodure de sodium.	» IV.
16 »	»	»	0,50	bromure »	» perdue.
19 »	»	»	0,50	chlorate de potasse.	» I.
30 »	»	»	0,50	bromure de sodium.	» V.
9 mai.	»	»	0,05	chlor. morphine.	» XXIX.
15 »	»	»	0,15	chlor. quinine.	» XXXIII.
21 »	»	»	0,06	chlor morphine.	» XXIX.
28 »	»	»	0,50	chlor. strontium.	» XVII.
1 juin.	»	»	1	» »	» »
5 »	»	»	1	chlor. lithium.	» XIV.
13 »	»	»	0,60	» »	» »
18 »	»	»	1	sulfate magnésium.	» perdue.
17 juillet.	»	»	0,10	chlor. morphine.	» XXIX.
31 »	»	»	0,10	» »	» »
6 août.	»	»	0,50	gallate de soude.	» XXVII.
10 »	»	»	1	» »	» »
21 »	»	»	0,15	tartre stibié. Mort.	» VIII.

Résumé et conclusions.

Les expériences ont été faites sur un chien porteur d'une fistule gastrique et sur d'autres animaux : chiens, chats, lapins, cobayes et rats, avec ou sans isolement préalable de l'estomac entre deux ligatures.

Les substances suivantes ont été recherchées dans l'estomac après injection sous-cutanée.

Les bromures et iodures alcalins passent facilement dans le contenu stomacal. La présence de l'iode, notamment, peut être encore décelée pendant bien des jours après l'injection.

Les chlorates passent moins facilement et seulement après l'emploi de hautes doses.

Après injection sous-cutanée ou intra-veineuse de tartre stibié, la présence de l'antimoine n'a pas pu être nettement constatée dans le contenu stomacal, soit par la méthode de Marsh, soit avec le procédé électrolytique; les résultats ont été également nuls ou douteux pour le contenu intestinal.

Parmi les métaux, le lithium et le magnésium ont pu être décelés en très faible quantité ; le strontium n'a pas été retrouvé.

Les corps organiques tels que les acides salicylique et gallique, le gaïacol, l'antipyrine, le chloral, ont le plus souvent manqué ou ne se sont montrés qu'à l'état de traces.

Les alcaloïdes, morphine, quinine, strychnine, atropine, ne passent qu'en très faible proportion. On obtient de simples louches avec les réactifs généraux, mais les quantités isolées ont été dans la plupart des cas trop minimes pour donner nettement les réactions spéciales. Avec la morphine, à dose non mortelle, les lavages répétés de l'estomac n'ont pas modifié sensiblement l'intoxication.

En résumé, dans les conditions tout au moins où l'expérience a été faite, l'élimination stomacale des substances injectées sous la peau ou dans les veines a été généralement peu importante et même nulle pour plusieurs d'entre elles.

ANNEXE

A LA

RECHERCHE DE LA MORPHINE

Lors de la publication de mon travail sur l'élimination des substances médicamenteuses par la muqueuse stomacale, quelques expériences relatives à la recherche de la morphine ont dû être interrompues et n'ont pu trouver place dans mon mémoire. Je les communique dans la présente annexe avec quelques autres qui sont venues les compléter. Bien que la méthode employée présente une plus grande précision, elles confirment du reste mes premières conclusions. J'ai réussi à mettre en évidence une élimination non douteuse de morphine, mais la quantité retrouvée a été extrêmement faible par rapport à la dose injectée. Celle-ci peut être poussée très haut chez le lapin qui offre l'avantage d'une très grande tolérance pour la morphine.

Dans la première expérience l'animal n'a pas subi d'opération préalable ; dans les deux suivantes. on a lié, avant l'injection, l'œsophage et le pylore pour se mettre à l'abri d'un mélange

de salive ou de bile. Les dernières expériences ont été réalisées en faisant passer un courant continu d'eau tiède à travers l'estomac, préalablement bien débarrassé de son contenu. L'eau arrivait par une canule œsophagienne et sortait par une canule pylorique; elle était recueillie dans un récipient dès le moment où l'injection sous-cutanée était faite jusqu'à une heure environ après. De cette façon, toute la morphine éliminée par la muqueuse stomacale pendant la première heure après l'injection devait se trouver dans l'eau de ce lavage continu; une ligature préalable au duodénum et à l'œsophage empêchait tout reflux de salive ou de bile. J'ai retrouvé de la morphine dans cette eau de lavage; mais, comme dans les expériences précédentes, la quantité a été très minime malgré les fortes doses injectées. Je dois signaler que malgré l'irrigation prolongée de l'estomac les lapins ont présenté des signes persistants d'une profonde intoxication. Il ne semble donc pas d'après ces expériences, et en confirmation de celles de mon mémoire, que le lavage de l'estomac modifie sensiblement la marche de l'intoxication et enlève des quantités notables de morphine quand celle-ci a été introduite sous la peau.

Enfin une expérience comparative m'a montré que la réduction de l'acide iodique en présence du chloroforme n'est pas caractéristique parce qu'on peut l'obtenir avec le produit d'extraction des eaux de lavage dans l'estomac, en l'absence de morphine. Cette remarque est importante parce que la simplicité de cette réaction l'a souvent fait préférer dans les recherches faites sur ce sujet.

Exp. I. — Lapin adulte.

Recherche de la morphine. — Pas d'opération préalable. — Résultat positif.

L'animal a été nourri de foin et on le laisse à jeun depuis la veille pour ne pas surcharger l'estomac. Immédiatement avant l'expérience, on lui fait grignoter un peu de pain pour exciter la sécrétion gastrique.

4 h. 15 à 4 h. 20. Injections sous-cutanées de 0.15 chlorhydr. morphine dissout dans 3 à 4 c. c. eau.

4 h. 40. Injection intrapéritonéale de 0.15 chlorhydr. morphine dans 3 c. c. eau.

4 h. 50. L'animal présente seulement un peu d'apathie. On l'assomme puis on le saigne.

Méthode de recherche [1]. — On isole l'estomac entre deux ligatures et on recueille soigneusement le contenu composé de foin à moitié digéré ; on lave la muqueuse avec un grand excès d'alcool. Le contenu de l'estomac avec l'alcool du lavage forme un volume d'environ 1500 c. c. ; on y ajoute un peu d'acide tartrique (0 gr. 50), on agite et abandonne pendant deux jours ; on chauffe ensuite pendant 2 heures au bain-marie à 40°, puis on filtre. On exprime à la presse le filtre avec son résidu ; on filtre le produit et on le réunit au premier filtrat. On évapore le filtrat alcoolique dans le vide à 45° ; on filtre le résidu aqueux et on lave le filtre et le ballon avec un peu d'eau chaude. La solution aqueuse filtrée est abandonnée à l'évaporation à froid dans le vide sec. On reprend par l'alcool tiède, on filtre après quelques heures de contact et on évapore de nouveau cet alcool dans le vide à 45°. Il se sépare encore beaucoup d'impuretés par ce second traitement. Le résidu de l'évaporation est repris par l'eau tiède, filtrée. On agite la solution aqueuse acide, avec de l'alcool amylique pur ; on décante la solution aqueuse après repos suffisant dans une burette de Mohr à robinet ; puis après l'avoir tiédie, on l'alcalinise par la magnésie et on l'agite immédiatement, longuement et vivement, avec son volume d'alcool amylique chaud. L'emploi de la magnésie présente sur l'ammoniaque l'avantage de ne pas retenir de morphine en solution. Après repos, on recueille l'alcool amylique, on l'agite avec de l'eau froide pour le laver, puis on l'évapore au bain-marie. Le résidu est repris par l'eau acidifiée par l'acide acétique, légèrement chauffé, puis filtré, et évaporé à sec. La solution aqueuse de ce dernier résidu servira aux réactions.

Sur une partie on essaie les réactifs généraux de Mayer (solution iodo-mercurique) et de Bouchardat (solution iodo-iodurée).

L'autre est évaporée à sec et sera traitée par le réactif de Fröde préparé au moment de l'emploi (solut. molybdate Na, dans SO^4H^2).

Les résultats suivants ont été obtenus :

1° Avec le réactif iodo-ioduré de Bouchardat, très faible louche qui s'accuse peu à peu jusqu'à former un très léger précipité surtout en présence d'une goutte HCl et qui disparaît à chaud pour reparaître par le refroidissement.

2° Avec le réactif de Fröde, le résidu de l'évaporation de la solution aqueuse présente immédiatement une teinte violette qui vire peu à peu au gris verdâtre et ne laisse aucun doute sur la présence de la morphine.

Des essais comparatifs montrent que le louche obtenu avec le réactif de Bouchardat correspond à peu près à celui que donnerait une solution au $^1/_{5000}$ de chlorhydr. morphine. Or le volume de la solution totale comportait environ six cent. cubes. *Il a donc été retrouvé dans l'estomac un deux milligr. sur les* 300 *milligr. injectés à ce lapin.*

[1] La méthode d'extraction décrite ici, combinaison de celles de Stas et de Dragendorf, est celle qui est employée par Ogier au laboratoire de médecine légale de Paris.

Nota. Pour fixer la valeur de la méthode d'extraction, une expérience comparative a été faite avec le contenu stomacal d'un lapin, auquel on a ajouté 0.05 chlorhydr. de morphine. On le traite par le même méthode qui vient d'être décrite ; ou obtient avec le résidu une réaction avec le réactif de Fröde, une forte réduction de l'acide iodique et un dépôt abondant soluble à chaud avec le réactif iodo-ioduré.

Exp. II. — Lapin adulte.

Recherche de la morphine. — Estomac isolé préalablement entre deux ligatures. — Simples louches avec les réactifs généraux ; réaction de Fröde nulle.

Même préparation que pour l'expérience précédente.

3 h. Anesthésie par l'éther. Laparotomie. Ligature de l'œsophage au cardia et du duodénum au pylore. On recoud et on libère l'animal.

3 h. 30. L'animal est remis. On lui injecte sous la peau, en plusieurs endroits, une solution de 0,10 chlor. morphine dans 5 c.c. eau.

5 h. 30. Le lapin présente seulement un peu d'hébétude. On le sacrifie par hémorragie.

Même méthode de recherche que dans l'expérience précédente. On obtient les résultats suivants :

1° Avec les réactifs de Bouchardat et de Mayer louches, puis légers précipités solubles à chaud et reparaissant par le refroidissement.

2° Le résidu de la solution aqueuse ne donne avec le réactif de Fröde aucune coloration violette immédiate, ni de teinte verdâtre. Tardivement se montre peu à peu une coloration bleue qui n'a rien de caractéristique.

Exp. III. — Lapin adulte.

Recherche de la morphine. — Ligature préalable de l'œsophage et du pylore — Très faible louche avec le réactif iodo-ioduré.

Même préparation que pour les expériences précédentes.

3 h. Laparotomie avec anesthésie par l'éther. Ligature de l'œsophage au cardia et du duodénum au pylore. On recoud l'animal et on le libère.

3. h. 35. Animal remis. Injection sous-cutanée de 0,10 chlorhydr. morphine dans 2 c. c. eau.

3 h. 55. 2me injection de 0.10 chlor. morphine.

4 h. 15. 3me injection de 0.10 chlor. morphine.

4 h. 45 à 4 h. 50. 4me injection de 0.10 dans la peau et 5me de 0. 10 dans le péritoine.

5 h. 15. Animal faible et ahuri. On l'assomme, puis on le saigne.

Même méthode de recherche que pour les expériences précédentes. On obtient les résultats suivants :

1° Aucun louche avec les réactifs citropicrique d'Esbach et iodo-mercurique de Mayer.

2° Louche très faible, apparaissant peu à peu avec le réactif iodo-ioduré de Bouchardat, en présence d'une goutte de HCl. Ce louche disparaît à chaud et reparaît par le refroidissement.

Une expérience comparative montre qu'il correspond à peine au louche que donnerait une solution au $^1/_{500}$ de chlor. de morphine. Or comme la solution aqueuse primitive était de 10 c. c. on pourrait admettre qu'il a été retrouvé dans l'estomac environ deux milligr. sur 500 milligr. injectés.

3° La réaction de Fröde n'a pas été effectuée.

Exp. IV — Lapin adulte.

Recherche de la morphine. — Courant continu d'eau tiède à travers l'estomac pendant une heure après l'injection. — Réaction faible mais nette avec le réactif de Fröde.

14 mai 1895. Animal à jeun, éthérisé. Laparotomie, ligature de l'œsophage et du duodénum. On introduit deux canules dans l'estomac, l'une dans le cardia à travers une boutonnière de la partie sous-diaphragmatique de l'œsophage, l'autre dans le pylore à travers une boutonnière pratiquée au duodénum. Ces canules sont fixées par une ligature en ménageant autant que possible les nerfs et les vaisseaux. Par ces canules ont fait passer un courant continu d'eau tiède du cardia au pylore, d'abord à grande eau pour bien débarrasser l'estomac de son contenu.

Quand l'eau sort facilement et bien claire, on règle l'écoulement de façon à n'avoir qu'un très mince filet par la canule de sortie. L'eau est recueillie dans un grand récipient et elle est amenée à la canule œsophagienne par un tube en caoutchouc relié à un vase surélevé ; une pince à pression placée sur le tube en caoutchouc sert à régler l'écoulement.

5 h. Injection sous-cutanée de 0,25 chlorhydrate de morphine dans 5 c. c. eau. On pratique l'injection en cinq endroits différents, soit 0.05 dans 1 c. c. pour chaque injection.

Dès ce moment le courant est continué sans interruption jusqu'à 6 heures ; le total de l'eau recueillie au bout de ce temps s'élève à 3 litres.

Quand on détache l'animal, fixé pendant l'expérience sur l'appareil de Czermak, il se montre dans un état d'inertie et d'apathie profonde. Il reste dans la position où on le place, plongé dans une sorte de stupeur, les pupilles contractées. Il est resté en somme profondément intoxiqué malgré le lavage continu de l'estomac.

L'eau du lavage est concentrée au bain-marie à un petit volume (environ 30 cent. cubes), acidifiée par quelques gouttes d'acide chlorhydrique, filtrée. Le filtrat tiédi est alcaliné par la magnésie, agité vivement et longuement avec 2 vol. d'alcool amylique, pur, redistillé et chaud. On évapore l'alcool amylique, ou reprend le résidu par l'eau chaude aiguisée de quelques gouttes d'acide acétique, on filtre ; on évapore le filtrat à sec

dans deux capsules. Sur l'un des résidus on effectue la réaction de Fröde avec une solution récente de molybdate de soude dans l'acide sulfurique; l'autre résidu est redissout dans un peu d'eau pour servir aux essais avec les réactifs généraux de Mayer et de Bouchardat et à la réduction de l'acide iodique. On obtient les résultats suivants :

Avec le réactif de Fröde, une teinte violacée fugace, faible mais très nette et virant bientôt au vert.

Avec les réactifs généraux : Rien avec la solution iodo-mercurique de Mayer ; louche très faible, soluble à chaud, avec la solution iodo-iodurée de Bouchardat en présence d'une goutte d'acide chlorhydrique dilué.

La solution agitée avec du chloroforme et additionnée peu à peu d'une solution aqueuse d'acide iodique, laisse déposer le chloroforme avec une teinte d'un rose franc.

Il y a donc de la morphine dans le résidu examiné. La quantité est faible ; d'après l'intensité du louche produit par le réactif iodo-ioduré, elle peut être évaluée à quelques mille grammes seulement pour le total des eaux de lavage.

Exp. V. — Lapin adulte, 2 kilogr.

Recherche de la morphine. — Courant continu d'eau tiède à travers l'estomac. — Résultat négatif avec le réactif de Fröde et le réactif iodo-ioduré ; réduction de l'acide iodique.

Même dispositif que dans l'expérience précédente ; on fait passer un courant continu d'eau tiède à travers l'estomac du lapin à l'aide de deux canules, l'une dans le cardia, l'autre dans le pylore.

5 h. 15 à 5 h. 20. Injections sous-cutanées de morphine; chaque injection de 1 c. cube est faite en un endroit différent. On introduit en tout 0.15 chlorhydr. morphine (cristallisé de Meck.)

Dès lors le courant continu, réglé, passe jusqu'à 5 h. 25 sans interruption. Le total s'élève à trois litres.

L'animal malgré ce lavagè continu reste inerte, plongé dans une torpeur profonde, les pupilles contractées.

L'eau du lavage est concentrée au bain-marie jusqu'à environ 50 cent. cubes ; puis filtrée après acidification par l'acide acétique. Le filtrat est concentré encore au bain-marie, repris par l'alcool, filtré. On évapore l'alcool, reprend par l'eau, filtre. Cette solution aqueuse légèrement acidifiée par l'acide acétique est agitée d'abord avec de l'éther ; puis, après alcalinisation avec de la magnésie on l'agite de nouveau avec deux volumes d'alcool amylique pur, redistillé et chaud. Le résidu de l'évaporation de l'alcool amylique dissous dans l'eau et filtré donne les résultats suivants :

Avec le réactif iodo-ioduré aucun louche, même au bout de plusieurs heures.

Avec l'acide iodique et le chloroforme, teinte rose du chloroforme, très pâle.

Après évaporation à sec, pas de teinte violacée ni verdâtre avec le réactif de Fröde.

On ne peut donc admettre qu'une trace douteuse de morphine.

Exp. VI. — Lapin. 1600 gr.

Recherche de la morphine. — Courant continu d'eau tiède à travers l'estomac. — Faible louche avec le réactif iodo-ioduré ; réduction de l'acide iodique.

Dans cette expérience la recherche de la morphine a été faite d'une manière plus simple, en renonçant à l'extraction par l'alcool amylique qui reste souvent incomplète. Animal à jeun depuis deux jours. Même dispositif que dans les expériences IV et V ; courant continu d'eau tiède à travers l'estomac, à l'aide de deux canules.

17 juin 1895, 4 h. 55 à 5 h. Injections sous-cutanées de morphine ; chaque injection est de 1 cent. cube de liquide. On injecte en tout 0,30 chlorhydr. morphine (crist. de Merck).

Un courant d'eau tiède passe dès lors sans interruption à travers l'estomac jusqu'à 6 heures.

L'animal est dans un état comateux : respiration lente, profonde, présentant parfois le rythme de Cheyne-Stokes.

Le total de l'eau de lavage forme environ trois litres. On l'évapore au bain-marie à un petit volume ; on acidifie par l'acide acétique et on filtre. Le filtrat est évaporé à quelques cent. cubes ; on reprend par un grand excès d'alcool, on filtre. On évapore à sec, on reprend par l'eau, on filtre.

La solution aqueuse est utilisée directement pour les réactions :

Avec le réactif iodo-ioduré, louche extrêmement faible, à peine appréciable à contre-jour, disparaissant à chaud.

Avec l'acide iodique et le chloroforme, teinte rose vif du chloroforme.

Une portion est évaporée à sec. Avec le réactif de Fröde récemment préparé, teinte grisâtre non caractéristique.

Dans cette expérience, il y a donc un désaccord entre la réduction de l'acide iodique qui semblerait indiquer nettement la présence de la morphine et les résultats douteux ou nuls fournis par les réactifs de Bouchardat et de Fröde.

Exp. VII. — Lapin adulte.

Expérience comparative. — Pas d'injection de morphine. — Lavage continu de l'estomac. — Réduction de l'acide iodique.

27 juin 1895. Animal à jeun. Même dispositif que dans l'expérience précédente ; lavage continu de l'estomac avec un courant d'eau tiède. On ne fait pas d'injection de morphine ; on se propose de savoir si mal-

gré l'absence de morphine, on peut obtenir dans l'eau de lavage des réactions capables d'induire en erreur.

Quand l'eau de lavage ressort claire, on la recueille pendant une heure dans un récipient bien nettoyé. Le total s'élève à environ trois litres ; on lui fait subir le même traitement que dans l'expérience précédente.

Avec le réactif iodo-ioduré, pas trace de louche. Avec l'acide iodique et le chloroforme, on obtient rapidement une teinte rose pâle, mais très nette du chloroforme. D'autre part une portion évaporée à sec, ne donne pas de teinte caractéristique avec le réactif de Fröde.

Il y a donc dans l'eau de lavage une substance réduisant l'acide iodique en l'absence de toute injection de morphine. On s'assure d'autre part que l'eau employée, l'alcool, ne fournissent aucun résidu susceptible de réduire l'acide iodique en présence du chloroforme.

On ne peut donc pas se baser sur cette réduction pour conclure à la présence de la morphine dans l'eau de lavage de l'estomac ; il est nécessaire de constater nettement la réaction de Fröde après une extraction minutieuse.

A la fin de l'expérience l'animal était resté vif et alerte.

L'importance de l'élimination stomacale de la morphine au point de vue du traitement de l'empoisonnement a suscité déjà plusieurs travaux sur cette question. Je citerai d'abord les mémoires de Marmé[1] et de Leineweber[2], puis celui de Alt qui a attiré plus particulièrement l'attention sur ce sujet, ceux de Hitzig[3], Kandidoff[4] et enfin tout récemment, celui de Bongers[5]. Dans ce dernier travail, l'auteur a recherché la présence dans l'estomac d'un grand nombre de corps injectés sous la peau. Ses résultats concordent généralement avec les miens, en ce sens que si la plupart des corps injectés peuvent être retrouvés dans l'estomac, leur élimination par cette voie paraît être le plus souvent très faible et n'est même pas constante pour toutes les expériences. En ce qui concerne la morphine, Bongers dans une recherche sur un chien après une injection hypodermique de 0,10 n'a pu déceler avec le réactif de Fröde qu'une trace de morphine dans les eaux de lavage de l'estomac. Pour les autres alcaloïdes, les résultats de Bongers ont été nuls pour l'atropine et l'apomorphine ; faibles mais nets avec la quinine, la brucine

[1] Marmé. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1883, n° 14.
[2] Leineweber. Göttingen *Inaugur. dissert.* 1883.
[3] Hitzig. *Berlin Gesellsch. f. psych. u. Nervenkrank.* nov. 1892.
[4] Kendidoff. *Wratsch* 1893. No. 13. Analysé dans *Maly's Jahresber. ub. Thierchemie.* XXXIII. p. 294.
[5] Bongers. *Arch. f. experim. path. u. pharm.* Bd. XXXV. 1895. p. 415.

et la vératrine. L'auteur n'a pas pris de précautions spéciales relativement au mélange de bile ou de salive.

Les recherches que j'ai complétées sur la morphine dans la présente annexe m'amènent donc à la conclusion suivante :

Après injection sous-cutanée de morphine, on peut déceler cet alcaloïde soit dans le contenu de l'estomac soit dans les eaux de lavage, même en se mettant à l'abri d'un mélange de salive et de bile à l'aide d'une double ligature ; mais les quantités retrouvées ont toujours été extrêmement faibles par rapport à la dose injectée et la marche de l'intoxication n'a pas paru sensiblement modifiée.

Dans les eaux de lavage de l'estomac, la réduction de l'acide iodique n'est pas caractéristique parce qu'on peut l'obtenir en l'absence de morphine. Il faut recourir à la réaction de Fröde, après une extraction minutieuse[1].

[1] Les méthodes d'extraction à préférer sont : pour le contenu de l'estomac celle qui est décrite à l'exp. I ; pour les eaux de lavage, celle de l'exp. IV.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1895.

NOUVEAUX ESSAIS PHARMACOLOGIQUES

SUR

QUELQUES PRÉPARATIONS DE LA PHARMACOPÉE HELVÉTIQUE

ÉDITION III

Par J.-L. PREVOST

J'ai publié en 1893 dans cette revue les essais pharmacologiques que je fis pour connaître la valeur toxique des extraits fluides et duplex admis par la nouvelle pharmacopée helvétique. Je rappelle que M. Keller m'avait remis à cet effet un certain nombre d'échantillons de ces diverses préparations qui me servirent à ces expériences.

J'ai conservé ces extraits dans mon laboratoire depuis cette époque sans prendre de précaution spéciale et j'ai pensé qu'il était actuellement intéressant d'essayer de nouveau leur valeur toxique au moyen d'expériences semblables à celles que je fis en 1893, afin de déterminer si après deux ans elles avaient conservé la même énergie.

Ce sont ces expériences, dont je viens rendre compte aujourd'hui, qui me serviront de base à cet article.

Chapitre I. — Groupe de la digitale.

J'ai soumis à l'expérience trois préparations principales qui m'avaient été remises par M. Keller.

1° L'*extrait fluide de convallaria.*

2° L'*extrait fluide de digitale* préparé comme l'indique la pharmacopée helvétique Ed. III, avec de l'alcool à 55 %, qui portait le n° 26.

3° L'*extrait duplex sec de digitale.*

J'ai laissé de côté l'*extrait fluide de digitale* préparé avec

l'alcool plus étendu, 40 °/₀ (portant le n° 6) qui n'ayant pas été admis dans la pharmacopée n'offrait pas le même intérêt. Je n'ai pas non plus fait de nouvelles expériences avec la *teinture de digitale* qui s'est bien conservée ; mais comme je l'ai fait observer dans mon premier article les teintures alcooliques se prêtent moins bien à l'expérience, surtout chez les grenouilles à cause de la présence de l'alcool qui trouble les résultats.

Mes expériences ont été faites sur des grenouilles qui se prêtent très bien à la détermination de l'énergie des poisons de ce groupe. J'ai eu surtout à ma disposition des grenouilles vertes *(rana esculenta)* qui appartiennent à plusieurs séries d'achats. On sait que la grenouille verte est beaucoup moins sensible aux substances appartenant au groupe de la digitale que les grenouilles rousses. Les diverses séries de grenouilles n'offrent pas non plus toujours la même résistance. La taille, la saison, peuvent aussi faire varier les résultats ; autant de circonstances dont il faut tenir compte dans l'appréciation des effets obtenus. Ce n'est par conséquent qu'en multipliant les expériences et contrôlant les résultats douteux par des essais nouveaux que l'on peut arriver à acquérir une notion nette de la valeur toxique du produit étudié.

Comme dans mes précédents essais, j'ai préféré la méthode qui consiste à rechercher la dose qui introduite dans le sac lymphatique de la grenouille amène la mort, ou des troubles bien nets de la contraction cardiaque. Je crois, comme je le dis dans mon précédent mémoire, ce procédé plus exact que celui qui consiste à injecter une dose variable du toxique, ou de le placer sur le cœur lui-même et de noter en combien de temps on obtient l'arrêt du cœur ; cet arrêt survenant en un temps plus ou moins court, en relation directe avec la dose.

Relativement à la taille de l'animal j'ai le regret de n'avoir pas calculé, dans mon précédent mémoire, la valeur toxique pour 100 grammes de grenouille pour les préparations du groupe de la digitale comme je l'ai fait pour l'aconit. Or, il résulte de mes nouvelles expériences, que le volume de la grenouille a moins d'importance pour le groupe de la digitale que pour l'aconit. Une grenouille très volumineuse est moins sensible, il est vrai, à une certaine dose, qu'une grenouille de très petite taille, mais la toxicité ne parait pas absolument en relation avec le volume de l'animal, et la grenouille de moyenne taille, par exemple, ne sera pas atteinte par une dose que l'on aurait cal-

culée pour 100 grammes, en s'en rapportant à la dose obtenue par des expériences faites sur les grenouilles très volumineuses. Le cœur de la grenouille verte, quel que soit son volume, est atteint par une dose analogue ou à peu près et le calcul pour 100 grammes d'animal ne se trouve pas généralement exact. Il n'en est point ainsi pour l'aconit et ses préparations.

1. *Extrait de Convallaria.*

Cet extrait, dont je possède encore une certaine quantit ne s'est point modifié au point de vue physique. Pendant la saison froide il paraissait s'être un peu épaissi et avoir pris une consistance gélatiniforme, ce qui m'avait fait penser qu'il s'était peut-être un peu concentré, mais pendant la saison chaude il a repris sa fluidité normale. Il a conservé aussi son odeur aromatique agréable qui rappelle un peu celle du sucre caramélisé. J'ai fait avec l'extrait de convallaria un grand nombre d'expériences sur des grenouilles de tailles diverses et surtout sur des grenouilles vertes, car je n'eus à ma disposition que peu de grenouilles rousses. Il résulte de ces expériences que la valeur toxique de ce produit ne me paraît pas s'être sensiblement modifiée en plus ou en moins depuis mes premières expériences, cette substance a conservé l'énergie remarquable sur laquelle j'avais insisté dans mon premier mémoire.

J'avais trouvé dans mes précédentes expériences que la grenouille verte était tuée par une dose moyenne de 0,005 à 0,009, d'extrait fluide de convallaria, la grenouille rousse par 0,003. Or en examinant le tableau dans lequel je résume un certain nombre d'expériences, on peut voir que deux petites grenouilles rousses (Exp. 3. 4.) sont mortes avec les doses de 0,0042 et de 0,0028.

Quant aux grenouilles vertes plusieurs de petite taille, et déjà depuis longtemps dans l'aquarium, ont été plus sensibles que dans mes précédentes expériences et ont succombé à la dose approximative de 0,003 (Exp. 5. 6.) la plupart, en meilleure condition, ont été tués par une dose approximative de 0,005 (Exp. 1. 2. 9. 10.). Plusieurs ont résisté aux doses inférieures à 0,002 (Exp. 7. 8.).

Je ne rapporte pas toutes mes expériences, mais je crois pouvoir affirmer que l'extrait de convallaria ne s'est pas sensiblement modifié. J'avais cru pendant quelque temps qu'il s'était

concentré et qu'il avait augmenté de puissance, mais ce fait doit être, je le pense, considéré comme dû à des séries de grenouilles plus sensibles ; en multipliant et variant mes expériences j'ai dû reconnaître que, en résumé, la préparation offre la même valeur toxique qu'elle avait il y a deux ans.

2. *Extrait fluide de digitale.*

La quantité qui me restait de ce produit était plus minime, l'extrait est devenu un peu trouble et un léger précipité existe au fond de la bouteille. J'ai par conséquent, toujours eu soin de bien agiter la bouteille avant d'y puiser la quantité d'extrait que je dissolvais dans de l'eau. La coloration de la dilution aqueuse a conservé la couleur verdâtre de chlorophylle qu'elle avait au moment où je la reçus et elle a une odeur caractéristique rappelant celle des infusions de digitale.

La puissance toxique s'est montrée approximativement la même, cependant un peu inférieure à sa valeur primitive surtout dans mes expériences les plus récentes.

J'avais dans mon précédent mémoire fixé la valeur toxique pour la grenouille rousse à 0,02 et pour la grenouille verte à 0,05.

On peut voir dans le tableau que des grenouilles vertes et rousses de petite taille qui étaient, il est vrai, épuisées par un long séjour dans l'aquarium, et étaient fort amaigries par une longue abstinence ont succombé à des doses dépassant 0,025 en résistant au contraire aux doses inférieures à 0,014 (Exp. 11 à 15).

Dans ma nouvelle série d'expériences faites avec des grenouilles plus volumineuses et fraîchement pêchées, la résistance fut beaucoup plus grande et ces animaux ne succombèrent pas à la dose de 0,05.

Je suis donc resté un peu dans l'indécision à l'égard de la valeur de l'extrait, cependant je puis affirmer que si il s'est modifié, sa perte en puissance est minime et qu'il peut être considéré comme approximativement de même valeur qu'au premier jour. Ma provision avait été conservée dans de mauvaises conditions ; en puisant fréquemment la substance avec des pipettes qui n'avaient pas toujours été suffisamment séchées, il pouvait s'y être introduit un peu d'eau, en sorte qu'il me paraît plutôt surprenant que ce fond de bouteille qui me

restait, ait conservé une valeur toxique aussi rapprochée de celle qu'elle avait il y a deux ans.

3. *Extrait duplex de digitale.*

L'expérimentation est moins aisée avec les extraits duplex qui contiennent des substances insolubles. Dans mon précédent mémoire, j'avais observé que l'on affaiblissait la valeur de l'extrait en filtrant sa solution, aussi ai-je préféré me servir de la substance brute en suspension dans l'eau injectée dans le sac lymphatique en ayant soin d'agiter la seringue au moment de m'en servir. J'avais donné dans mon précédent mémoire comme dose toxique de la grenouille verte 0,025.

On voit dans les quatre expériences que je donne dans mon tableau (18 à 21) que les grenouilles vertes, de petite taille, que j'expérimentai, succombèrent toutes à la dose de 0,014 à 0,028. Ces grenouilles appartenaient à la série d'animaux épuisés, mais peuvent cependant prouver que l'énergie de la substance est restée intacte.

Chapitre II. — Groupe de l'aconit.

Plusieurs préparations d'aconit m'avaient été remises par M. Keller et furent toutes étudiées dans mon précédent mémoire. J'ai limité aujourd'hui mes recherches à deux préparations.

1. L'*extrait fluide* (n° 1) adopté dans la pharmacopée helvétique Ed. III, préparée avec la racine d'aconit et l'alcool à 40 °/₀.

2. L'*extrait duplex sec.*

J'ai laissé de côté comme sans intérêt direct puisqu'il ne fut pas adopté un *Extrait fluide* (n° 17) dix fois plus faible et qui me fut remis comme essai par M. Keller.

Je ne me suis pas non plus occupé des *teintures de racine* et de *feuille fraîche.*

Mes expériences ont été faites soit sur des grenouilles surtout vertes, soit sur des rats. J'avais dans mon précédent mémoire rapporté toujours à 100 grammes d'animal la toxicité de l'aconit et j'ai pu dans mes nouvelles expériences confirmer mes résultats et démontrer, comme on le verra, que les produits en question ont bien conservé leur valeur sans avoir été modifiés dans leur énergie d'une façon appréciable.

Le rat se prête très bien aux recherches sur l'aconit ; cet animal est sensible à ce poison, peut être expérimenté facilement en séries et l'on peut en prenant des séries de rats, de poids approximativement le même, obtenir des résultats exactement comparables. Dans mes expériences de 1893 j'avais employé généralement des rats d'un poids de 100 grammes à peu près. J'ai autant que possible pris cette année des animaux se rapprochant de ce poids.

Comme je l'ai dit à propos de la digitale, j'ai eu en expérience plusieurs séries de grenouilles de taille différente et souvent des grenouilles épuisées par un long séjour dans l'aquarium qui n'étaient pas absolument comparables avec d'autres séries fraîchement pêchées et en pleine vigueur. Le rat m'a servi à confirmer et à justifier mes résultats.

Si je me suis borné pour les préparations de digitale à la grenouille, c'est que le rat est on le sait peu sensible aux poisons du groupe de la digitale. Je n'avais pas à ma disposition de jeunes cochons d'Inde, fort sensibles au contraire et qui eussent pu fournir des résultats comparables à ceux de mes expériences de 1893.

1. *Extrait fluide d'aconit.*

Cet extrait dont j'ai conservé encore une notable provision offre le même état physique que lorsque je le reçus de M. Keller, il est transparent, n'offre pas de précipité et se dissout complétement dans l'eau. Son énergie physiologique remarquable s'est conservée dans toute sa puissance et en s'en rapportant à mes tableaux on pourra se convaincre que mes résultats, soit chez la grenouille, soit chez le rat, sont tout à fait semblables à ceux que j'obtins avec la même bouteille deux ans auparavant.

Dans mon précédent mémoire je disais que la grenouille verte, chaque fois que la dose a été supérieure à 0,002 pour 100 grammes, a succombé plus ou moins rapidement selon la dose; au dessous de 0,002 pour 100 la grenouille est moins rapidement influencée et se guérit au bout de quelque temps.

En consultant le tableau résumant mes expériences actuelles on peut voir que des grenouilles de tailles diverses qui ont reçu une dose moindre que 0,002 d'extrait fluide d'aconit à divers degrés de concentration ont survécu à l'expérience. Plusieurs ont offert des symptômes ataxiques caractéristiques, mais se sont guéries (Exp. 22, 23, 24, 26).

Les grenouilles qui ont reçu une dose supérieure à 0,002 ont au contraire succombé la plupart ou ont présenté des symptômes graves d'intoxication (Voy. Exp. 25, 28, 29, 30).

La grenouille Exp. 27 qui avait reçu 0,002, dose toxique moyenne, a résisté après avoir été malade pendant plusieurs jours.

Il en est de même de deux fortes grenouilles très vivaces (Exp. 31, 32) pesant l'une 60 gr., l'autre 45 gr., qui se sont guéries après plusieurs jours de maladie grave. Elles avaient reçu une dose de 0,0035 et de 0,003, pour 100 gr. d'animal.

Leur résistance ne permet cependant pas de douter de la toxicité du produit. Je dois faire observer que l'injection dans le sac lymphatique, quoique faite avec toutes les précautions possibles au moyen d'une canule fine introduite profondément dans le sac, n'est pas absolument exempte de cause d'erreur : une partie du liquide peut s'échapper par l'orifice fait par la ponction cutanée et être méconnue. Chaque fois que je me suis aperçu de cet accident, j'ai mis de côté l'expérience, mais cet accident peut ne pas être constaté.

Quoi qu'il en soit, ces résultats me paraissent assez semblables à ceux de mes précédentes expériences pour admettre que l'extrait n'a pas perdu de sa valeur. Les résultats obtenus chez les rats confirment d'ailleurs absolument cette manière de voir.

Chez le rat, en effet, je fixai la dose toxique à 0,002 à 0,003 pour 100 gr. d'animal. On peut voir dans mon tableau que les animaux qui ont reçu une dose inférieure à 0,003 ont résisté (Exp. 33, 34, 35 (*a*), 36), tandis que ceux chez lesquels la dose administrée dépasse 0,003 ont succombé plus ou moins rapidement. (Exp. 35 (*b*) 38, 39, 40).

2. *Extrait duplex d'aconit.*

Dans mon précédent travail je n'ai expérimenté l'Extrait duplex d'aconit que sur la grenouille et j'avais trouvé que sa dose toxique était de 0,003 à 0,004, savoir une toxicité moindre que pour l'extrait fluide. Mes présentes expériences confirment cette donnée. Chez la grenouille verte les doses inférieures ou égales à 0,003, n'ont pas produit la mort (Exp. 41, 42).

Les doses dépassant au contraire 0,004, ont amené une mort plus ou moins rapide (Exp. 43, 44, 45).

Chez une grosse grenouille de 50 gr. (Exp. 46) la dose de

0,0042 a produit des symptômes graves: mais l'animal s'est rétabli après avoir présenté une forte diurèse. (Voy. aussi Exp. 41 et 42). La polyurie consécutive à l'injection d'aconit chez les grenouilles qui se sont guéries s'est habituellement montrée et a duré un ou deux jours.

Quant à mes expériences sur les rats, elles confirment celles faites sur les grenouilles; je n'avais pas expérimenté sur le rat, en 1893, l'extrait duplex d'aconit, mais on peut voir par mes expériences précédentes que l'extrait fluide d'aconit offre par 100 gr. d'animal la même valeur toxique chez le rat et la grenouille verte : savoir de 0,002 à 0,003 par 100 grammes d'animal. En me fondant sur ce fait je puis considérer qu'il doit en être de même pour l'extrait duplex qui doit offrir chez le rat comme chez la grenouille une valeur toxique de 0,003 à 0,004 pour 100 gr. d'animal.

Or on peut voir dans mon tableau que les rats qui ont reçu une dose inférieure à 0,003 pour 100 gr. de leur poids n'ont pas succombé (Exp. 48, 50 (*a*), 51 (*a* et *b*.) chaque fois au contraire, que la dose a dépassé 0,004, le rat a succombé ou a été très malade (Voy. Exp. 50 (*b*), 52). Les symptômes toxiques se prolongèrent pendant plusieurs jours s'il résista à une dose approchant 0,0042 (Exp. 49, 51 (*b*).

Le rat de l'expérience (47) qui a reçu 0,005 pour 100 fait exception, il a résisté après avoir été sérieusement atteint. Il se peut qu'il y ait eu un peu de perte du liquide après l'injection.

On peut donc considérer que chez le rat comme chez la grenouille l'extrait duplex d'aconit a conservé la même valeur qu'il avait en 1893.

CONCLUSIONS

Il résulte de ces expériences que les médicaments que j'ai expérimentés récemment, savoir : *Extrait fluide de convallaria.* — *Extrait fluide de digitale.* — *Extrait duplex de digitale.* — *Extrait fluide d'aconit.* — *Extrait duplex d'aconit,* ont offert une valeur toxique approximativement si ce n'est absolument semblable à celle que ces substances offraient il y a deux ans, sans avoir été conservées par moi avec des soins spéciaux.

On peut en conclure que la nouvelle pharmarcopée helvétique a acquis dans ses nouvelles formes médicamenteuses (*Extrait*

fluides et secs) des médicaments qui conservent leur valeur plusieurs années après avoir été préparées. Ces formes sont commodes et rendront certainement des services lorsque les praticiens y seront habitués.

Je rappelle que les préparations faites avec le bulbe d'aconit sur l'énergie spéciale et dangereuse desquelles j'ai insisté dans mon premier mémoire conservent cette énergie toxique et ce n'est pas sans une grande prudence que le médecin doit les prescrire.

EXPÉRIENCES

Extrait de convallaria.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
1.	*Gren. verte.* 12 gr.	25 juil. 95 26 juil.	1/100	0.0056	0.046	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
2.	*Gren. verte.* 15 gr.	25 juil. 95 26 juil.	»	0.0042	0.027	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
3.	*Gren. rousse.* 12 gr.	25 juil. 95 26 juil.	»	0.0042	0.035	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
4.	*Gren. rousse.* 15 gr.	25 juil. 95 26 juil.	»	0.0028	0.018	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
5.	*Gren. verte.* 19 gr.	26 juil. 95 27 juil.	1/200	0.0028	0.0147	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
6.	*Gren. verte.* 13 gr.	26 juil. 95 27 juil.	»	0.0021	0.016	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
7.	*Gren. verte.* 13 gr.	26 juil. 95 27 juil.	»	0.0014	0.01	Faible, reste sur le dos. Respire encore. Guérie.
8.	*Gren. verte.* 10 gr.	26 juil. 95	»	0.0007	0.007	Bien portante, à peine influencée.

9.	*Gren. verte.* 40 gr.	20 août 95 11 h. 3 h.	1/100	0.0056	0.014	Inerte. Muscles et nerfs à peine excitables par de forts courants. Cœur bat encore en péristaltisme et par intermittences.
10.	*Gren. verte.* 32 gr.	20 août 95 11 h. 3 h.	»	0.007	0.022	Muscles et nerfs inexcitables. Cœur en péristaltisme. Plusieurs battements des oreillettes pour un du ventricule — ralenti et intermittent.

Extrait fluide de digitale (adopté dans le Codex).

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
11.	*Gren. verte.* 19 gr.	24 juil. 95 25 juil.	1/10	0.042	0.22	Morte. Rigidité. S. V. D. O.
12.	*Gren. verte.* 13 gr.	24 juil. 95 25 juil.	»	0.014	0.1	Très faible. Guérie.
12bis.			1/20	0.028	0.20	Morte. S. V. D. O.
13.	*Gren. verte.* 20 gr.	24 juil. 95	1/10	0.028	0.56	Morte. S. V. D. O.
14.	*Gren. rousse.* 20 gr.	24 juil. 95 25 juil.	1/20	0.014	0.07	Bien portante.
		26 juil.		0.028	0.14	Inerte, inexcitable, rigidité des membres postérieurs. V. S. — Rares battements des oreillettes. Morte.
15.	*Gren. verte.* 15 gr.	24 juil. 95 25 juil. 26 juil.	«	0.014 0.028	0.07 0.14	Bien portante. Morte. Rigidité. S. V. D. O.

16.	*Gren. verte.* 53 gr.	6 août 95	1/10	0.05	0.094	
		7 août				Pas malade.
17.	*Gren. verte.* 45 gr.	6 août 95	»	0.056	0.12	Peu malade.

Extrait Duplex de digitale.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
18.	*Gren. rousse.* 20 gr.	26 juil. 95	1/20	0.021	0.1	Morte. S. V. D. O.
19.	*Gren. verte.* 12 gr.	26 juil. 95	»	0.014	0.1	Morte. S. V. D. O.
20.	*Gren. rousse.* 13 gr.	26 juil. 95	»	0.028	0.2	Morte. S. V. D. O.
21.	*Gren. rousse.* 13 gr.	26 juil. 95	»	0.028	0.2	Morte. S. V. D. O.

Extrait fluide d'aconit.

I. Grenouilles.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
22.	*Gren. rousse.* 8 gr.	30 juil. 95	1/1000	0.00014	0.0017	
		31 juil.				Pas malade.
		1er août				Guérie.
23.	*Gren. verte.* 10 gr.	30 juil. 95	»	0.00014	0.0014	
		31 juil.				Un peu d'ataxie.
		1er août				Guérie.
24.	*Gren. verte.* 10 gr.	30 juil. 95	»	0.00014	0.0014	
		31 juil.				Un peu de paresse dans les mouvements.
		1er août				Guérie.
25.	*Gren. verte.* 7 gr.	30 juil. 95	»	0.00028	0.004	
		31 juil.				Morte. S. V. D. O.
26.	*Gren. verte.* 11 gr.	31 juil. 95	»	0.00014	0.0014	
		1er août				Faible. Légèrement ataxique.
		3 août				Guérie.

27.	*Gren. verte.* 14 gr.	31 juil. 95	»	0.00028	0.002	
		1er août				Ataxique. Tourne sur le dos.
		3 »				Encore faible et malade.
		5 »				Guérie, quoique encore un peu faible.
28.	*Gren. verte.* 17 gr.	13 juil. 95	1/200	0.001	0.005	Malade. Respiration suspendue.
		14 juil.				Morte.
29.	*Gren. verte.* 24 gr.	4 juil. 95	»	0.001	0.004	Morte.
30.	*Gren. verte.* 53 gr.	14 août 95	»	0.0028	0.005	
		15 août				Morte. Cœur S.V.D.O. Muscles excitables. Nerfs non excitables.
31.	*Gren. verte.* 60 gr.	14 août 95	»	0.0021	0.0035	
		15 août				Faible, sans respiration. Réagit quand on la pince. — Nerfs et mœlle excitable. Cœur bat.
		16 août				Mieux. Se guérit, urine beaucoup.
		19 août				Guérie.
32.	*Gren. verte.* 45 gr.	14 août 95	»	0.0014	0.003	
		15 août				Faible, ataxique, reste sur le dos. Nerfs excitables.
		16 août				En voie de guérison, urine abondamment.
		19 août				Guérie.

II. Rats.

33.	*Rat.* 112 gr.	31 juil. 95	1/100	0.0014	0.0013	*a)* Pas malade.
		1er août		0.0028	0.0026	*b)* Très malade. Symptômes caractéristiques de l'intoxication.
		2 août				Guéri.

34.	*Rat.* 109 gr.	31 juil. 95 2 août	»	0.0028 0.0028	0.0027 0.0027	*a)* Guéri. *b)* Mort rapide. L'injection a pénétré dans le péritoine.
35.	*Rat.* 107 gr.	31 juil. 95 2 août	»	0.0014 0.0042	0.0013 0.004	*a)* Guéri. *b)* Dyspnée intense. Symptômes caractéristiques : baisse les oreilles ; convulsions dyspnéiques. Mort.
36.	*Rat.* 100 gr.	13 juil. 95 14 juil.	1/200	0.0024	0.0024	Très malade. Contorsions caractéristiques, grimaces. Dyspnée intense. Guéri.
37.	*Rat.* 273 gr.	7 sept. 95	1/100	0.007	0.0025	Mort une heure après l'injection. Crises de convulsions. Symptômes caractéristiques.
38.	*Ratte.* 260 gr.	7 sept. 95	»	0.01	0.0038	Morte une demi-heure après l'injection. Convulsions et symptômes caractérist. de l'empoisonnement.
39.	*Rat.* 143 gr.	7 sept. 95	»	0.0056	0.001	Mort une heure après l'injection. Convulsns et symptômes caractéristiques de l'empoisonnement.
40.	*Ratte pleine.* 165 gr.	7 sept. 95	»	0.007	0.0042	Morte une heure environ après l'injection, avec crises de dyspnée, convulsions et symptômes caractéristiques. Les fœtus, mis à l'air, respirent bientôt et ne paraissent pas avoir subi l'influence du poison.

Extrait Duplex d'aconit.

I. Grenouilles.

N° de l'exp.	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
41.	*Gren. verte.* 8 gr.	2 août 95 3 août 5 août	1/100	0.00028	0.003	Faible, reste sur le dos, nage mal. Guérie après forte diurèse.
42.	*Gren. verte.* 50 gr.	5 sept. 95 7 sept.	»	0.0014	0.0028	Légère ataxie, surtout en nageant. Guérie. A eu une forte diurèse.
43.	*Gren. verte.* 48 gr.	5 sept. 95 6 sept.	»	0.0021	0.0043	Morte. S. V. D. O. Muscles et nerfs non excitables ; quelques muscles des extrémités sont encore légèrement excitables.
44.	*Gren. verte.* 48 gr.	5 sept. 95 6 sept.	»	0.0028	0.0058	Morte. En rigidité. S. V. D. O.
45.	*Gren. verte.* 30 gr.	5 sept. 95 6 sept.	»	0.0014	0.0046	Morte. S.V.D.O. Nerfs non excitables ; quelques muscles des extrémités sont encore légèrement excitables.
46.	*Gren. verte.* 50 gr.	5 sept. 95 6 sept. 7 sept.	1/200	0.0021	0.0042	Très malade, ataxique, ne peut nager. Reste sur le dos. Forte diurèse. Guérie.

II. Rats.

47.	*Rat.* 140 gr.	7 sept. 95	1/100	0.007	0.005	
		10 h. 15				
		11 h. 10				Salivation et larmoiement. Dyspnée intense. Crises de suffocation. On croit qu'il va mourir.
		8 sept.				Guéri.
48.	*Rat.* 130 gr.	5 sept. 95	1/200	0.0042	0.003	Malade ; respiration haletante, saccadée, faiblesse, larmoiement.
		6 sept.				Guéri.
49.	*Rat* 165 gr.	6 sept. 95	1/100	0.007	0.0042	Très malade. Dyspnée intense, convulsions. Semble agonisant.
		7 sept.				Vit encore; très faible, se tient à peine sur ses jambes, respire mal, poil hérissé.
		10 h.		0.007	0.0042	
		11 h.				Très mal, faible, haletant.
		8 sept.				Très faible, se soutient à peine, est maculé de sang, suite d'une hématurie ou d'écoulement de sang par le rectum.
50.	*Rat.* 152 gr.	5 sept. 95	»	0.0035	0.0024	*a)* Très peu affecté. Respiration un peu dyspnéique.
		7 sept.				Guéri.
			»	0.01	0.006	*b)* Accidents dyspnéiques rapides, crises avec grimaces caractéristiques. Abaissement des oreilles, cris. — Convulsions. Mort 40 minutes après l'injection.

51. *Rat.* 154 gr.	5 sept. 95	1/200	0.005	0.0033	*a)* Légèrement affecté, quelques troubles respiratoires. Guéri le lendemain.
	7 sept. 4 h.	1/100	0.007	0.0044	*b)* Très malade, dyspnée intense. En voie de guérison, mais encore très malade. Il est sacrifié pr une autre expérience. (Il a eu la dose presque toxique.)
52. *Rat.* 175 gr.	7 sept. 95	»	0.0112	0.0064	Très rapidement malade. Dyspnée intense, symptômes caractéristiques. Mort une heure et demie après l'injection.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1895.

RECHERCHES PHYSIOLOGIQUES ET CHIMIQUES

SUR

UNE SUBSTANCE TOXIQUE

EXTRAITE DES CAPSULES SURRÉNALES[1]

Par le Dr D. GOURFEIN

Le rôle des capsules surrénales au point de vue de leur fonction physiologique, est encore très peu connu. Les recherches physiologiques et expérimentales n'ont guère donné de résultats positifs.

Déjà les anciens auteurs supposaient que les capsules surrénales ont pour fonction de purifier le sang de ses substances toxiques ou de sécréter un produit indéterminé qui se déverse dans le torrent circulatoire. D'après Bartholin père, le sang dépose dans les capsules surrénales une matière épaisse, excrémentitielle, qui doit y être retenue et transformée. Pour Warthon au contraire, les capsules surrénales fabriqueraient une substance de nature inconnue qu'elles verseraient dans le torrent circulatoire ; d'après le même auteur elles auraient encore pour rôle de disperser dans les viscères du fluide nerveux. Ainsi nous voyons que l'idée que les capsules surrénales contiennent une ou plusieurs substances toxiques n'est pas neuve, elle existait depuis fort longtemps, mais sous forme d'hypothèse.

Les vrais travaux physiologiques sur ces organes importants commencent seulement dans la seconde moitié de notre siècle par la publication du mémoire de Brown-Séquard. Nous ne pouvons pas ici passer en revue tout ce qui a été publié sur ce

[1] Un extrait de ce mémoire a été publié dans les Comptes rendus de l'Académie des Sciences de Paris du 5 août 1895.

sujet. Disons seulement que tous les auteurs qui ont expérimenté sur les capsules surrénales sont d'accord sur le fait, que ces organes sont nécessaires à la vie et que leur extirpation entraîne fatalement la mort des animaux qui ont subi cette opération. Nous devons cependant remarquer que le Dr Pal, de Vienne, et le Dr Boinet, de Marseille, qui, tous les deux ont travaillé sur ce sujet, contestent l'absolue nécessité de ces organes. Si la grande majorité des expérimentateurs considèrent les capsules surrénales comme nécessaires à la vie, ils ne sont cependant pas d'accord sur le rôle qu'elles jouent pendant la vie. Abelous admet qu'elles servent à détruire des substances résultant de la désassimilation musculaire et dont l'accumulation dans l'organisme engendre la fatigue.

Les expériences de notre vénéré maître, M. le prof. Schiff, sur le corps thyroïde ont jeté un nouveau jour sur la fonction des glandes sanguines et ont ouvert une nouvelle voie d'expérimentation.

Les premières tentatives faites, à notre connaissance, pour extraire des capsules surrénales une substance toxique et l'injecter aux animaux sont dues à M. Cybulski [1], puis à M. le prof. Gluzinski, de Cracovie, qui a publié dans le *Wiener klinische Wochenschrift* (1895, n° 14) le résultat des expériences qu'il a faites avec l'extrait glycérique des capsules surrénales. D'après lui, cet extrait est très toxique. Injecté aux animaux, il provoque chez eux les symptômes suivants : paralysie des membres postérieurs avec perte de la sensibilité, légères crampes dans la moitié antérieure du corps, quelquefois un véritable opisthotonos ; la respiration devient fréquente, les pupilles se dilatent, l'animal injecté meurt de dyspnée progressive et de paralysie généralisée.

Comme M. Gluzinski, j'ai constaté dans les capsules surrénales l'existence d'une substance toxique, mais, ainsi qu'on le verra plus loin, mes résultats diffèrent à certains égards des siens, en ce qui concerne la nature des phénomènes observés.

Méthode employée par nous pour extraire la substance toxique des capsules surrénales.

Sur le conseil de M. le Dr P. Binet, j'ai cherché d'abord à séparer, en précipitant l'extrait glycérique par l'alcool, les

[1] Februar-Sitzung des Kopernicus-Naturforscherv., 1895.

substances insolubles dans ce dissolvant de celles qui y sont solubles.

Les substances précipitées par l'alcool sont constituées surtout par des albuminoïdes. Redissoutes dans l'eau ou dans une solution aqueuse au $^1/_{100}$ de chlorure de sodium pur et injectées à des animaux, elles se sont montrées inactives ou très faiblement toxiques. Les substances solubles dans l'alcool sont au contraire très toxiques et ne sont pas détruites par la chaleur.

Il y avait alors avantage à renoncer à l'emploi de la glycérine, qui, étant elle-même jusqu'à un certain point toxique, complique l'appréciation de la toxicité, et à opérer à chaud pour se mettre à l'abri de la putréfaction souvent rapide de ces extraits.

Après divers essais, j'ai adopté la méthode suivante :

Prendre les capsules surrénales d'animaux (bœuf, veau, mouton) fraîchement tués, les débarrasser soigneusement de la graisse et du tissu conjonctif qui les entourent, les mélanger, après les avoir coupées en petits morceaux, à du verre finement pilé et triturer dans un mortier avec un peu d'eau.

On verse alors sur le tout plusieurs volumes d'eau chaude, puis on laisse digérer, dans une capsule, au bain-marie pendant une demi-heure. On filtre et l'on joint au filtrat le liquide obtenu en exprimant à la presse le résidu resté sur le filtre. On évapore ce liquide au bain-marie, en consistance sirupeuse, puis on y ajoute quatre fois son volume d'alcool ; on laisse reposer le mélange au frais pendant vingt-quatre heures et on filtre.

Le précipité par l'alcool redissous dans l'eau est tout à fait inactif. Au contraire, le résidu obtenu après évaporation au bain-marie du liquide alcoolique, se montre très toxique. L'extrait, préparé d'après cette méthode et injecté sous la peau d'animaux, après avoir produit un certain nombre de symptômes constants, amenait invariablement la mort dans un temps plus ou moins bref.

Grenouilles.

Quand on introduit sous la peau ou dans le sac lymphatique d'une grenouille un quart de seringue de Pravaz de notre extrait, l'animal tombe immédiatement inerte, les pattes éten-

dues ; il reste immobile, sans cependant être paralysé, car, si on excite mécaniquement ses pattes, il réagit.

Petit à petit la grenouille s'affaiblit ; elle reste sur le dos, fait de temps en temps des tentatives pour se retourner, mais n'y réussit pas, par manque de force.

La respiration qui, immédiatement après l'injection, était ralentie, s'accélère, puis s'affaiblit et se suspend.

Le cœur se prend plus tardivement ; dans vingt expériences que nous avons faites sur les grenouilles, nous avons pu observer les battements des oreillettes pendant vingt à trente minutes après la mort.

La moelle et les nerfs moteurs ne perdent pas leur excitabilité électrique. Quand on découvre le sciatique et que l'on fait passer un courant faradique de faible intensité, on provoque de fortes contractions dans la patte correspondante.

Cette excitabilité électrique que nous avons constamment observée chez la grenouille au moment même de la mort, persiste toujours trois ou quatre heures après.

La survie des grenouilles varie entre un quart d'heure et trois heures.

Comme notre extrait impressionne le cœur plus tardivement que la respiration, on peut, si la dose n'est pas forte, conserver plusieurs jours les grenouilles vivantes, car la respiration cutanée suffit chez elles à entretenir la vie.

La mort est inévitable chez les grenouilles injectées.

A l'autopsie, on ne trouve d'autres lésions que la congestion pulmonaire.

Pour éviter des longueurs inutiles, je ne mentionnerai ici que quelques-unes de mes expériences, prises parmi les plus caractéristiques :

Exp. I. — Grenouille verte.

Injection d'un quart de seringue de Pravaz d'extrait glycérique des capsules surrénales. — Mort au bout de 50 minutes.

15 avril 1895 à 3 h. 20 m. Injection dans le sac lymphatique, d'un quart de seringue de Pravaz d'extrait glycérique des capsules surrénales.

Quelques secondes après l'injection, la grenouille tombe inerte, les pattes étendues, reste sans mouvement ; la respiration devient accélérée ; on met l'animal sur le dos, il supporte bien cette position, il fait cependant de temps en temps des tentatives pour se retourner, mais n'y réussit pas.

3 h. 30 m. On voit apparaître dans les pattes postérieures des convulsions tétaniformes, qui se généralisent bientôt.

3 h. 40 m. L'animal est complètement tétanisé. Les battements du cœur commencent à s'affaiblir. La respiration est très accélérée.

3 h. 50 m. L'animal est très abattu et affaibli.

4 h. 10 m. L'animal meurt. On ouvre le thorax, on observe encore pendant dix minutes les battements du cœur.

Exp. II. — Grenouille verte.

Injection d'un tiers de seringue de Pravaz d'extrait glycérique des capsules surrénales. — Mort au bout de trente minutes.

Dans cette expérience nous avons observé les mêmes phénomènes que dans l'expérience précédente, avec cette différence que le tétanos a apparu dix minutes après l'injection pour ne plus disparaître jusqu'à la mort.

En analysant les phénomènes observés chez les grenouilles qui ont reçu l'injection de l'extrait glycérique des capsules surrénales, nous nous sommes demandé si les convulsions tétaniformes qui aboutissent souvent à un tétanos complet sont dues à cet extrait lui-même ou à la glycérine qui y entre dans le rapport de 1 à 4. Pour répondre à cette question nous avons fait une série d'expériences sur les grenouilles avec un mélange de un quart de glycérine avec trois quarts d'eau ; ce mélange injecté dans le sac lymphatique ou dans le péritoine de la grenouille a provoqué des convulsions tétaniformes aboutissant à un tétanos complet, sans cependant causer la mort, car la grenouille injectée se remettait au bout de deux ou trois jours.

Exp. III. — Grenouille verte.

Injection dans le sac lymphatique dorsal d'un quart de seringue de Pravaz d'un mélange d'un quart de glycérine pour trois quarts d'eau. — Convulsions tétaniformes, tétanos. — Guérison au bout de deux jours.

Le 18 avril 1895 à 3 h. 15 m., on injecte un quart de seringue de Pravaz du mélange glycérique à un quart. Cinq minutes après, l'animal est très excité ; en pinçant les pattes postérieures on provoque des convulsions tétaniformes.

Vingt minutes après, la grenouille est tétanisée; le tétanos dure quelques minutes, ensuite l'animal reste très abattu.

Le 19 avril les convulsions tétaniformes apparaissent de temps en temps.

Le 20 avril la grenouille est guérie.

Dans dix expériences pareilles le résultat a toujours été le même. Cette série d'expériences nous ayant montré que des convulsions tétaniformes et le tétanos sont provoqués par la glycérine, il restait à savoir si l'extrait des capsules surrénales, en l'absence de glycérine, jouissait encore de propriétés convulsivantes.

Exp. IV. — Grenouille verte.

Injection dans le sac lymphatique d'un quart de seringue de Pravaz de l'extrait[1] *des capsules surrénales. — Asthénie, abattement, accélération de la respiration. — L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe au moment de la mort et persiste deux heures après. — Mort au bout de trois quarts d'heure.*

23 avril 1895 à 3 h. 30 m., injection d'un quart de seringue d'extrait des capsules surrénales.

3 h. 31 m. La grenouille est immobile; on la met sur le dos, elle supporte cette position, fait de temps en temps des tentatives pour se retourner, mais n'y réussit pas.

3 h. 45 m. L'animal reste toujours sur le dos, sans mouvement ; en pinçant les pattes postérieures, il réagit. La respiration est très accélérée. Les battements du cœur sont encore assez forts, on peut les compter à travers la peau.

3 h. 55 m. L'animal est très affaibli, réagit encore au pincement.

4 h. 10 m. La respiration est très accélérée. Les battements du cœur commencent à faiblir. Avec un faible courant faradique on provoque de fortes contractions.

Les oreillettes continuent à battre.

On découvre le nerf sciatique, on l'isole sur une plaque de verre et on fait passer un très faible courant faradique; on voit de fortes contractions dans la patte correspondante. Cette excitabilité électrique des nerfs moteurs persiste pendant deux heures après la mort.

Dans toutes nos expériences sur les grenouilles avec l'extrait des capsules surrénales le résultat est toujours le même : inertie motrice d'origine centrale, pas de convulsions.

Nous n'avons jamais pu constater une paralysie des nerfs moteurs, comme disent l'avoir observé MM. Abelous et Langlois chez les animaux décapsulés.

Vu que dans nos expériences l'excitabilité électrique des nerfs moteurs n'a jamais fait défaut au moment de la mort de l'ani-

[1] Je désigne simplement par l'expression d'extrait des capsules surrénales, l'extrait préparé selon la méthode décrite au début de ce mémoire.

mal, nous avons cru superflu de répéter l'expérience dite Kölliker-Bernard.

Mammifères.

Chez le rat blanc, la souris, le cobaye et le lapin, le premier symptôme qui apparaît après l'injection hypodermique de notre extrait, c'est la gêne respiratoire qui va en augmentant progressivement jusqu'à la mort. Au fur et à mesure que le poison agit, la respiration devient de plus en plus pénible ; l'inspiration est prolongée et se fait la bouche ouverte, l'expiration est courte et forte. Nous avons pu observer, chez les mammifères, comme chez les grenouilles, une extrême faiblesse et de l'abattement; l'animal injecté reste immobile, sans qu'il soit cependant paralysé, car une légère excitation mécanique le fait courir dans la cage, mais il se fatigue très vite et tombe inerte en forte dyspnée.

La sensibilité générale et le sensorium sont complètement conservés. L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe au moment de la mort et persiste 15 à 18 minutes après.

Chez les lapins intoxiqués et soumis à la respiration artificielle, j'ai pu observer une paralysie du cœur, mais elle a été tardive.

J'ai pu constater également chez eux la paralysie du nerf vague, qui, électrisé avec un fort courant induit, n'arrêtait plus le cœur.

Chez les animaux qui peuvent vomir, le premier symptôme qu'on observe une ou deux minutes après l'injection sous-cutanée de notre extrait, est le vomissement abondant, alimentaire d'abord, puis muqueux. Quand on empoisonne le chat par de petites doses ($^1/_{10}$ de seringue de Pravaz) successives, chaque injection provoque une crise de vomissements qui amène un état de profonde prostration et augmente considérablement la dyspnée; l'animal tombe épuisé et reste couché sur le flanc ; il fait de temps en temps des tentatives pour se relever, mais, ne pouvant pas se tenir sur ses membres affaiblis, il retombe de nouveau dans sa cage. Deux ou trois minutes après, il commence à se rétablir, mais reste très abattu et indifférent à tout ce qui l'entoure ; si on lui offre à ce moment de la nourriture (une souris par exemple) il ne l'accepte pas. Les vomissements chez ces animaux sont précédés par un état anxieux, par des nausées et une forte salivation.

Cette salive précipitée par l'alcool, évaporée au bain-marie, injectée sous la peau à des souris, n'a provoqué aucun symptôme chez ces animaux ; cette expérience est de nature à faire penser que l'extrait injecté aux animaux ne s'élimine pas par la salive, tout au moins en quantité suffisante pour provoquer des phénomènes toxiques.

Dans nos expériences sur les mammifères nous n'avons jamais observé de diarrhée ni d'autres troubles gastro-intestinaux.

Voici quelques-unes de ces expériences :

Exp. V. — Rat blanc. Poids : 136 grammes.

Injection d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait glycérique des capsules surrénales. — Dyspnée, abattement, faiblesse. — Mort par asphyxie au bout d'une demi-heure.

22 mai 1895. 4 h. Injection hypodermique d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait glycérique des capsules surrénales.

4 h. 5. L'animal est inquiet, la respiration est accélérée.

4 h. 15. L'animal est très abattu, se couche dans sa cage, reste immobile ; quand on le pince, il se met à courir, mais se fatigue très vite.

4 h. 20. Il est pris de légères convulsions spontanées, est très faible. Le sensorium est conservé.

4 h. 25. La dyspnée et la faiblesse augmentent progressivement. L'animal est très anxieux, reste couché sur le ventre, respire la bouche ouverte, en tirant la tête en avant.

La sensibilité générale est conservée. L'animal réagit encore au pincement.

4 h. 30. Il meurt après de fortes convulsions tétaniformes. Les oreillettes continuent à battre pendant dix minutes après la mort. L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe encore après la mort. Les poumons sont fortement congestionnés.

Exp. VI. — Jeune rat blanc. Poids : 87 grammes.

Injection hypodermique d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales. — Forte dyspnée. — Mort au bout de cinq minutes.

28 mai 1895. 4 h. Injection hypodermique d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales.

4 h 2. Forte dyspnée, hémoptysie. Extrême fatigue.

4 h. 4. Très forte dyspnée. Grand affaiblissement. L'animal réagit encore au pincement,

4 h. 5. L'animal meurt. Les poumons sont fortement injectés, presque noirs. Le cœur est flasque, en diastole.

L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe au moment même de la mort et persiste 10 minutes après.

Exp. VII. — Rat blanc. Poids : 175 grammes.

Injection d'une demi seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales. — Dyspnée, Abattement, Asthénie. — Mort au bout de trois quarts d'heure.

3 juin 1895. 3 h. Injection dans le péritoine d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales.

3 h. 10. Dyspnée, état anxieux, abattement.

3 h. 15. L'animal reste immobile dans sa cage ; quand on le pince il se met à courir, mais tombe vite fatigué.

3 h, 30. La respiration est très accélérée, l'animal respire la bouche ouverte ; il est très affaibli.

3 h. 40. Tous les symptômes augmentent progressivement jusqu'à la mort qui a lieu à 3 h. 45.

Les poumons sont congestionnés, le cœur est flasque et en diastole.

Les nerfs moteurs mis à nu et isolés sur une plaque de verre sont encore excitables avec un faible courant faradique dix minutes après la mort.

Exp. VIII. — Cochon d'inde. Poids : 665 grammes.

Injection d'une seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales. — Accélération de la respiration, abattement, affaiblissement. — Mort au bout de 3 heures par asphyxie.

10 juin. 2 h. Injection hypodermique d'une demi-seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales.

2 h. 15. L'animal est inquiet ; accélération de la respiration.

2 h. 30. Dyspnée, l'animal reste sans mouvement dans sa cage. Une légère excitation mécanique le fait courir, mais il se fatigue vite.

2 h. 45. L'état de l'animal reste stationnaire.

3 h. On remarque une légère amélioration, la respiration est moins accélérée.

3 h. 30. La respiration est presque normale, l'animal commence à manger la verdure qui se trouve dans sa cage ; il continue à aller de mieux en mieux.

4 h. On fait une seconde injection hypodermique d'une demi-seringue de Pravaz.

4 h. 15. L'animal est pris d'une forte dyspnée, il reste couché sur le ventre les pattes étendues.

4 h. 30. Grande faiblesse, respiration haletante ; en excitant légèrement les pattes, l'animal réagit, veut se lever, mais ne peut pas se tenir sur ses jambes.

Cet état augmente progressivement et l'animal meurt à 5 heures.

A l'autopsie, à part la congestion pulmonaire, on ne trouve rien d'anor-

mal. L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe encore après la mort.

Dans toutes ces expériences sur les mammifères, la paralysie du centre respiratoire a été la cause principale de la mort. Il restait à savoir comment celle-ci survenait, quand on supplée à cette paralysie par la respiration artificielle. L'expérience suivante montre que la mort survient alors plus tardivement par le cœur. Le nerf vague est atteint, mais les autres nerfs périphériques, comme chez la grenouille, conservent toute leur excitabilité; la faiblesse générale résulte d'une action déprimante sur le système nerveux central. Les convulsions ultimes observées sont d'origine asphyxique.

Exp. IX. — Lapin. Poids : 1 kil. 700 grammes.

Injection d'une seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales. — Dyspnée, faiblesse. — La respiration artificielle améliore l'état de l'animal. — Le vague est paralysé. — Mort au bout de trois quarts d'heure.

11 juin 1895. 4 h. Injection hypodermique d'une seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales.

4 h. 10. Forte dyspnée, faiblesse, état anxieux, l'animal reste couché sur le flanc.

4 h. 20. L'état de l'animal s'aggrave ; il ne peut pas se tenir debout ; la respiration est très haletante ; à ce moment on pratique la respiration artificielle.

4 h. 30. L'animal va mieux. On découvre le vague et on l'électrise avec un fort courant faradique ; il n'arrête plus le cœur.

4 h. 38 m. L'animal est pris de convulsions cloniques qui durent quelques secondes. Les battements du cœur commencent à s'affaiblir.

4 h. 40. On ouvre le thorax et nous pouvons suivre successivement la paralysie du cœur.

4 h. 45 m. L'animal meurt.

L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe pendant la mort et persiste 15 minutes après.

On sait que, d'après Harnack, les poisons qui agissent sur le centre respiratoire excitent souvent aussi le centre vomitif. Chez les animaux qui peuvent vomir, tels que le chat, l'injection sous-cutanée de notre extrait a provoqué des vomissements.

Exp. X. — Jeune Chat. Poids : 700 grammes.

Injection hypodermique d'une seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales (en trois temps). — Forte salivation. Vomissement d'abord alimentaire, ensuite muqueux, dyspnée, abattement, affaiblissement. — Mort au bout d'une heure.

15 juin 1895, 3 h. Injection hypodermique d'un tiers de seringue de Pravaz d'extrait des capsules surrénales.

3 h. 2 m. Forte salivation, nausées, état anxieux.

3 h. 3 m. Vomissement alimentaire, accélération de la respiration.

3 h. 5 m. L'animal est très affaibli, reste couché sur le flanc. Les vomissements se répètent de temps en temps.

3 h. 10 m. Respiration haletante, grande faiblesse, salivation. Efforts de vomissement.

3 h. 20 m. La respiration continue à être haletante. L'animal ne fait plus d'efforts pour vomir, mais est très affaibli. Les battements du cœur sont encore forts.

3 h. 30 m. L'état de l'animal s'améliore : la respiration est moins haletante; une légère salivation; point d'efforts de vomissement. On fait une seconde injection d'un tiers de seringue de Pravaz.

3 h. 32 m. Forte salivation, vomissements moins abondants, grande prostration, l'animal reste sans mouvement. Quand on l'excite mécaniquement, il réagit; le sensorium est conservé.

3 h. 35 m. Nouveaux efforts de vomissements. Dyspnée. Grande faiblesse, l'animal ne peut pas se tenir debout.

3 h. 40 m. Petite amélioration. La salivation continue; respiration plus tranquille, l'animal se lève sur ses jambes, mais retombe aussitôt.

3 h. 45 m. Même état. Troisième injection d'un tiers de seringue de Pravaz.

3 h. 50 m. Forte salivation, vomissement muqueux. Dyspnée. Grande prostration. Efforts de vomissement. Les battements du cœur commencent à s'affaiblir.

3 h. 55 m. Nouveaux efforts de vomissements, mais l'animal ne rend rien. Dyspnée intense, faiblesse extrême; les battements du cœur sont très affaiblis. L'excitabilité électrique des nerfs moteurs existe. L'animal meurt à 4 h.

A l'autopsie, on trouve les poumons congestionnés. Le cœur est flasque, en diastole ; l'estomac et les intestins sont légèrement hypérémiés.

On pourrait nous objecter que les symptômes ci-dessus décrits peuvent être provoqués avec l'extrait de tout autre organe. Pour répondre à cette objection et pour prouver que les phénomènes toxiques observés par nous appartiennent bien en propre aux capsules surrénales, nous avons fait une série d'expériences

avec les extraits de la rate et des muscles pris sur le même animal et préparés de la même façon ; dans vingt expériences faites avec ces extraits sur des animaux à sang froid et à sang chaud, nous n'avons observé, sauf un léger malaise, aucun symptôme morbide. Plusieurs expérimentateurs ont obtenu cependant des phénomènes toxiques avec des extraits de divers organes, en particulier des muscles et du foie. Mais en nous plaçant dans les mêmes conditions de préparation que celles qui nous ont servi pour les capsules surrénales, nous ne les avons pas obtenus. Il s'agit donc de substances différentes.

Exp. XI. — Rat blanc. Poids : 167 grammes.

Injection d'une seringue de Pravaz d'extrait des muscles. Malaise passager.

18 juin 1895. 3 h. 30 m. Injection hypodermique d'une seringue de Pravaz d'extrait des muscles.

3 h. 45 m. L'animal est un peu inquiet. Respiration normale. Un peu d'excitation.

4 h. L'animal est très vif, mange, court dans sa cage. Aucun symptôme morbide.

4 h. 30 m. Seconde injection d'une seringue de Pravaz d'extrait des muscles. Pas d'effet appréciable.

Exp. XII. — Rat blanc. Poids : 158 grammes.

Injection d'une seringue de Pravaz d'extrait de la rate. Malaise passager.

Le 25 juin 1895. 3 h. Injection hypodermique d'une seringue de Pravaz d'extrait de la rate.

3 h. 5 m. L'animal reste tranquille dans sa cage.

3 h. 10 m. Le rat reprend sa vivacité, court, mange, comme s'il n'avait rien.

Une seconde injection reste aussi sans effet.

Comme on peut le voir, nos résultats diffèrent beaucoup de ceux de M. le prof. Gluzinski, autant qu'on en peut juger d'après la courte note qu'il a publiée à ce sujet.

Cet auteur dit avoir constaté chez les animaux, immédiatement après l'injection intraveineuse d'extrait glycérique, une paraplégie des membres postérieurs avec perte de la sensibilité, tandis que dans la moitié antérieure du corps il a pu observer de légères convulsions et quelquefois un véritable opisthotonos. Il n'a pas obtenu, d'autre part, les mêmes résultats après l'injection sous-cutanée. Les animaux sont malades, refroidis, mais guérissent généralement; s'ils succombent, la mort ne

survient que quelques jours après, avec des lésions de néphrite parenchymateuse.

Dans nos expériences, contrairement à M. Gluzinski, nous avons toujours constaté l'intégrité générale de la motilité et de la sensibilité de l'animal injecté. Il est vrai que celui-ci reste immobile dans sa cage, mais cette immobilité n'est pas due à une paralysie ; elle tient à l'asthénie, à une espèce de torpeur, car, en excitant légèrement les pattes postérieures, l'animal se met à courir.

Quant aux convulsions signalées par M. Gluzinski, elles pourraient être dues, tout au moins chez la grenouille, comme nous l'avons prouvé plus haut par une série d'expériences, à la glycérine qui se trouve dans l'extrait. Nous devons cependant noter que dans quelques-unes de nos expériences sur les mammifères, nous avons pu observer des convulsions cloniques qui se sont produites immédiatement avant la mort ; aussi, d'après nous, ces convulsions ne sont-elles pas provoquées par une action directe de l'extrait des capsules surrénales sur les centres nerveux, mais résultent de l'asphyxie qui est la cause de la mort de ces animaux. Il est possible que les troubles nerveux décrits par M. Gluzinski reconnaissent la même origine.

M. Gluzinski ne signale pas les vomissements que nous avons observés chez les animaux qui peuvent vomir.

Pour les autres phénomènes, nous sommes d'accord avec M. Gluzinski : comme lui nous avons observé une accélération de la respiration qui augmente progressivement jusqu'à la mort, nous avons également vu s'affaiblir les battements du cœur et la respiration artificielle prolonger la vie de l'animal.

Quant aux lésions des organes trouvées à l'autopsie, comme M. Gluzinski nous avons constaté une forte congestion pulmonaire et une distension du cœur, diastole surtout des ventricules.

Comment faut-il interpréter la différence entre mes résultats et ceux de M. Gluzinski ? Peut-on l'expliquer par la différence des méthodes que nous avons suivies ? Je ne le crois pas.

En effet, si j'ai séparé d'emblée les substances solubles dans l'alcool de celles qui ne le sont pas, j'ai néanmoins eu le soin d'expérimenter séparément avec chacun de ces deux produits, et ni l'un ni l'autre n'ont causé chez les animaux injectés par moi les symptômes nerveux qu'a décrits M. Gluzinski. Il est vrai que nous n'avons pas fait d'injection intraveineuse et que c'est dans ces conditions que M. Gluzinski a constaté les phéno-

mènes qu'il décrit. Toutefois nous avons obtenu par voie sous-cutanée, contrairement à cet auteur, des intoxications mortelles à marche rapide où les symptômes typiques pouvaient être observés.

Je dois signaler enfin, comme l'a également remarqué M. Gluzinski, que la valeur toxique des extraits obtenus avec un même poids de substance a été très différente. Il semble donc que, selon diverses circonstances encore inconnues, la proportion de matière toxique contenue dans les capsules surrénales est soumise à des variations tout au moins quantitatives, car la nature des phénomènes observés a toujours été la même dans nos expériences, quelle que soit la provenance (veau, bœuf ou mouton). Il resterait à savoir s'il en serait de même en utilisant les capsules d'autres espèces animales.

CONCLUSIONS.

1° Nos recherches prouvent donc qu'on peut extraire des capsules surrénales une substance toxique qui est *soluble dans l'alcool et n'est pas détruite par la chaleur*.

2° Cette substance, injectée sous la peau des animaux, provoque une série de symptômes qui sont constants :

a) Chez les grenouilles, une faiblesse générale d'origine centrale avec conservation de l'excitabilité des nerfs périphériques ; le cœur est peu impressionné jusqu'à la mort qui survient d'un quart d'heure à une heure après l'injection.

b) Chez les mammifères, de l'affaiblissement et une dyspnée progressive qui entraîne la mort. Avec la respiration artificielle, celle-ci survient plus tardivement, par paralysie du cœur. Le sensorium est conservé. Les animaux qui peuvent vomir, tels que le chat, présentent des vomissements rapidement après l'injection.

3° L'action principale de cette substance s'exerce donc sur le système nerveux central.

4° Pour une quantité donnée de capsules surrénales, la proportion de substance active est variable, car nos extraits alcooliques préparés de la même manière ont présenté une valeur toxique très inégale.

5° La survie des animaux injectés se trouve en rapport avec cette toxicité.

6° Les animaux à sang froid sont moins sensibles à l'action

de notre extrait que les animaux à sang chaud, et cela tient probablement au fait que la respiration cutanée chez les animaux à sang froid peut suffire à entretenir la vie.

Je ne saurais finir ce mémoire sans remercier M. le prof Prevost et M. Binet, privat-docent, pour l'hospitalité qu'ils ont bien voulu me donner dans leur laboratoire et pour les conseils qu'ils m'ont prodigués.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1895.

TOXICOLOGIE COMPARÉE DES PHÉNOLS

Par le Dr Paul BINET
privat-docent à l'Université de Genève.

Depuis quelques années, on se préoccupe à juste titre des rapports que l'on pourrait établir entre la constitution moléculaire des corps et leur action physiologique. C'est par cette voie, en effet, que l'on arrivera peut-être à une pharmacologie vraiment rationnelle et que l'on pourra établir quelque ordre dans la toxicologie des nouveaux corps que la chimie organique introduit journellement dans la thérapeutique. Or, parmi les diverses fonctions chimiques qui caractérisent ces corps, l'une des plus importantes est celle qui les groupe sous le nom de *phénols*.

Sans entrer ici dans des considérations chimiques, je rappellerai seulement que l'on appelle *phénols* des corps organiques dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène liés directement aux atomes de carbone d'un noyau aromatique simple ou composé sont remplacés par des hydroxyles. Les formules que l'on trouvera plus loin à propos de l'étude des substances étudiées dans ce mémoire fixeront les souvenirs.

Le groupe des phénols présente en physiologie un grand intérêt, car plusieurs d'entre eux prennent naissance dans notre organisme au cours des mutations chimiques complexes de la nutrition, et, d'autre part, un grand nombre figurent dans notre arsenal thérapeutique.

La dislocation de la molécule d'albumine dans l'organisme met en liberté un noyau aromatique qui apparaît dans les urines sous forme de phénol, crésol, oxyphénols et de substances à

fonction analogue, telles que l'indoxyle et le skatoxyle. Ces corps augmentent notamment quand l'albumine subit un dédoublement putride dans l'intestin. Les phénols sont hautement toxiques pour l'organisme. Celui-ci cherche à s'en défendre en les fixant en combinaison sulfurique sous forme d'éthers-sulfates inoffensifs. Une partie beaucoup plus restreinte se combine avec l'acide glycuronique.

Toutefois, quand la quantité s'élève, une notable proportion est éliminée en nature ; la défense de l'organisme a des limites et devient insuffisante en présence des doses toxiques.

Un grand nombre de corps appartenant à la classe des phénols sont utilisés en thérapeutique. D'abord les phénols proprement dits : *acide phénique, résorcine, crésol, thymol, acide pyrogallique*; des éthers des phénols : *créosol* et *gaïacol;* des acides phénoliques : *acides salicylique, gallique,* leurs sels et leurs éthers ; des dérivés amidés, tels que la *phénacétine, phénocolle* et substances analogues, etc. Les *naphtols,* l'*alizarine,* la *santonine* sont également les phénols de noyaux aromatiques plus complexes.

Il faut remarquer en outre que plusieurs alcaloïdes et glycosides renferment dans leur molécule des hydroxyles phénoliques libres ou combinés au méthyle. Ainsi la *morphine* possède un hydroxyle phénolique, dont l'éther méthylique est la *codéine;* la *kairine,* alcaloïde artificiel, possède également un hydroxyle phénolique. Des corps que nous rencontrons dans les aromates dont nous assaisonnons notre nourriture, tels que le girofle et la vanille, l'*eugénol* et la *vanilline* sont des phénols complexes; certains camphres, comme le *bornéol* et le *menthol,* peuvent être considérés comme des produits d'addition des phénols.

D'autre part, certains corps introduits dans l'organisme s'y oxydent et sont éliminés à l'état de phénols. Ainsi le *benzène* s'oxyde et passe dans l'urine à l'état de phénol. Les *anilides*[1], telles que l'acétanilide, l'exalgine, sont oxydées et se retrouvent dans l'urine à l'état de dérivés du *para-amidophénol.*

On peut juger, par ce rapide aperçu, de toute l'importance physiologique du groupe des phénols et de l'intérêt qu'il y a à soumettre ces corps à une étude d'ensemble et comparative.

[1] Consulter : P. Binet. Recherches sur quelques anilides. *Rev. méd. de la Suisse rom.*, 1889, p. 187.

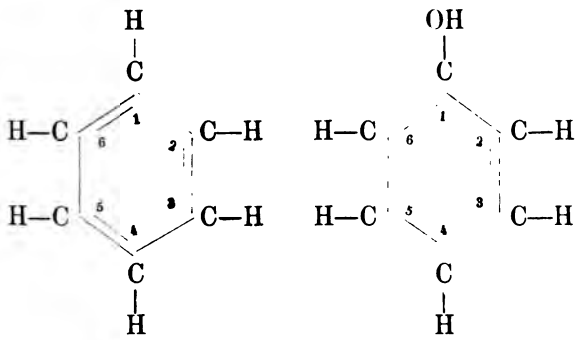
Dans mes expériences, j'ai procédé généralement par injections sous-cutanées et les animaux choisis ont été surtout le cobaye et le rat albinos. Souvent aussi des expériences ont été faites sur les grenouilles verte et rousse, mais alors, suivant la saison et suivant les lots, les résultats n'ont pas été toujours rigoureusement comparables.

Je m'occuperai successivement, dans autant de chapitres, du phénol, des oxyphénols, des homologues des phénols, de leurs éthers, de l'influence dans la molécule de groupements alcooliques, aldéhydiques ou acides, enfin des phénols amidés.

Pour simplifier et ne pas allonger démesurément ce travail, je ne donnerai pas le détail des expériences. Je me bornerai à décrire dans le texte et à interpréter les phénomènes observés, mais à la fin de ce mémoire, on trouvera un tableau qui résume les expériences au point de vue de la comparaison des doses toxiques.

1. *Phénol.*

Le premier des corps dont nous ayons à nous occuper, le phénol type, est connu depuis longtemps sous le nom d'*acide carbolique* ou *phénique*. C'est le produit d'oxydation du benzène dont un atome d'hydrogène est remplacé par un hydroxyle, et nous avons vu que cette transformation peut se faire dans l'économie elle-même[1].



Benzène. C^6H^6. Phénol. $C^6H^5.OH$.

[1] Je rappelle que les chiffres placés dans l'hexagone aromatique indiquent le numéro d'ordre des atomes de carbone placés aux angles. Quand

Le phénol est un des antiseptiques les plus employés; son rôle en thérapeutique a été considérable, aussi de nombreux travaux ont été publiés à son sujet. Je ne m'occuperai ici que de son action sur l'organisme et de sa toxicité.

Il faut signaler d'abord une action locale qui fait du phénol un caustique énergique.

Lorsqu'on étudie l'action générale, il faut donc éviter des solutions trop concentrées pour supprimer ou tout au moins atténuer dans la mesure du possible l'irritation locale.

Voici les phénomènes tels que je les ai observés et tels qu'ils correspondent du reste à ceux qu'ont décrits les auteurs :

Chez les grenouilles, on voit, quelques minutes après l'injection dans le sac dorsal, l'animal présenter une vive agitation. Il exécute des sauts désordonnés, les téguments se couvrent d'écume; souvent il pousse des coassements rauques. Puis les sauts diminuent de force, l'animal retombe souvent sur le dos et se relève avec peine; les mouvements volontaires s'affaiblissent et prennent un caractère ataxique; ils s'exécutent péniblement avec de petites trémulations. Momentanément, l'excitabilité réflexe de la moelle augmente; on peut voir survenir de véritables crises tétaniques rappelant celles produites par la strychnine et se manifestant de même à propos des excitations les plus légères. Les convulsions, les spasmes cloniques et les trémulations persistent malgré la suppression de l'encéphale, mais cessent si l'on détruit la moelle. Bientôt l'excitabilité elle-même de la moelle s'atténue; l'animal reste inerte, à peine excitable, ne présentant plus que de légers mouvements des extrémités des membres. Après la moelle, les nerfs périphériques et les muscles perdent peu à peu leur excitabilité; la contraction incomplète et lente des muscles les immobilise souvent dans une demi-rigidité. Les battements cardiaques deviennent faibles et rares et l'animal succombe; le cœur s'arrête généralement en diastole, puis se systole sous l'influence de la rigidité.

On peut donc observer dans la succession de ces phénomènes plusieurs phases :

il y a des substitutions effectuées dans H lié à C du noyau, on indique la place de ces substitutions par ce numéro d'ordre. On se sert souvent aussi des expressions ortho (positions 1 et 2), meta (positions 1 et 3), para (positions 1 et 4).

1° Excitation générale du système nerveux; 2° diminution des mouvements volontaires avec hyperexcitabilité réflexe; 3° faiblesse ataxique avec mouvements trémulés; 4° inertie complète, centrale, puis périphérique, avec troubles musculaires.

La grenouille peut parcourir ces diverses phases sans que la mort en soit la conséquence nécessaire. Toutefois, quand la dernière est atteinte, la survie est plus rare; l'animal repasse alors par les mêmes périodes en sens inverse, mais les franchit généralement avec lenteur et sans présenter de phénomènes d'excitation.

Chez les mammifères, peu après l'injection, l'animal présente de l'inquiétude, un peu d'agitation ; quelques légères secousses se montrent çà et là dans les muscles. Ces secousses sont irrégulières, disséminées, arythmiques, provoquant tantôt une secousse d'une patte, d'une oreille, d'une région quelconque du corps. En même temps apparaît de la faiblesse; l'animal marche avec peine et bientôt tombe sur le flanc en présentant des spasmes cloniques disséminés. La sensibilité persiste; le pincement de la patte ou de l'oreille détermine une réaction motrice ou même un cri. Peu à peu, le collapsus augmente, les réactions réflexes s'atténuent et disparaissent, la respiration se ralentit, la sécrétion de la salive et des larmes s'exagère, les battements du cœur deviennent faibles et arythmiques, la température s'abaisse de plus en plus et la mort arrive dans un état comateux avec hypothermie souvent considérable.

La pression artérielle, élevée au début pendant la période convulsive, revient à l'état normal, reste longtemps à ce niveau et ne s'abaisse qu'aux approches de la mort. Celle-ci paraît causée surtout par la paralysie du centre respiratoire; avec la respiration artificielle, la vie se prolonge un peu, mais cesse bientôt à cause de l'affaiblissement du cœur (Gies.).

Chez les mammifères, on peut donc distinguer trois phases principales pendant l'intoxication :

1° Agitation avec spasmes cloniques et hyperexcitabilité médullaire ; 2° collapsus avec petites secousses disséminées; 3° coma profond avec hypothermie et diminution des réactions réflexes.

Il est curieux de remarquer que, chez l'homme, les spasmes cloniques et l'hyperexcitabilité médullaire font généralement

défaut; l'intoxication se manifeste d'emblée par la paralysie des centres nerveux.

D'après Husemann[1], les crampes et secousses musculaires produites par le phénol ne seraient pas exclusivement de cause centrale, car il les a vues persister, bien qu'atténuées, après la destruction de la moelle ou des nerfs, ainsi que chez des animaux soumis à l'influence du chloral ou du curare. Toutefois, la plupart des expérimentateurs considèrent les spasmes comme d'origine spinale[2].

A l'autopsie, on observe généralement une congestion des organes internes. Dans les poumons, on trouve parfois des noyaux de broncho-pneumonie ou des infarctus. Les reins présentent à la coupe une teinte rouge sombre; à l'examen microscopique, on constate une vive injection du réseau glomérulaire et des vaisseaux de la région corticale. Dans les intoxications prolongées surtout, le foie et les reins offrent les altérations caractéristiques de la dégénérescence graisseuse.

Dans les vaisseaux, le sang est noir, poisseux, non coagulé; il se réoxyde aisément à l'air et se montre généralement normal au spectroscope. On y a signalé quelquefois la raie de la méthémoglobine (Pouchet), mais je ne l'ai pas rencontrée chez le rat et le cobaye, bien que l'addition directe de phénol au sang altère profondément l'hémoglobine.

Tous ces faits sont nécessaires à rappeler sans entrer dans plus de détails, car nous aurons l'occasion d'y revenir souvent dans le cours de ce travail pour établir la comparaison entre les divers phénols et leurs dérivés.

Examinons maintenant les doses toxiques. D'après Ummethun[3], cité par Nothnagel et Rossbach, la dose mortelle d'acide phénique serait de 0,30 à 0,50 pour le lapin, environ 0,50 pour le chat, 2 à 3 gr. pour le chien. On observe, selon Duplay et Cazin[4], une sensibilité assez différente vis-à-vis du phénol selon les espèces animales : la souris est très sensible, viennent ensuite le rat et le chat, puis le cobaye, le lapin et enfin le chien qui serait le moins sensible.

[1] Husemann. Ueber Krampfgifte. *Arch. für experim. Path. u. Pharm.*. VIII, 1878, p. 114.

[2] Jolyet et P. Bert. *Gazette hebd. deParis.* p. 23. 1870. — Giess. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XII. p. 401. 1880.

[3] Ummethun. *Th. de Göttingen.* 1870

[4] Duplay et Cazin. *C. R. Acad. Sc. Paris.* 23 mars 1891.

Je me suis servi dans mes expériences du phénol cristallisé, obtenu par synthèse, qui offre l'avantage d'une très grande pureté.

En consultant les tableaux publiés à la fin de ce mémoire on pourra constater que les doses mortelles minimales ont été :

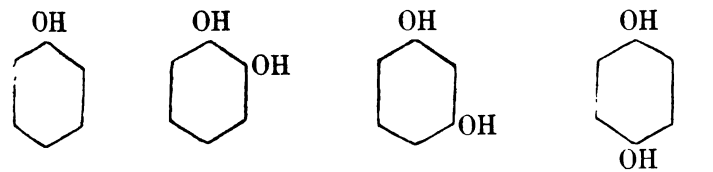
Grenouille verte	:	0.001 à 0.0015	pour	10 gr.
» rousse	:	0.005 à 0.006	»	»
Rat albinos	:	0.05 à 0.06	»	100 gr.
Cobaye	:	0.045 à 0.055	»	»

On donne généralement la toxicité par kilogr. d'animal. Je préfère, pour ne pas trop multiplier les chiffres quand il s'agit de petits animaux, donner cette toxicité pour 10 gr. avec les grenouilles et pour 100 gr. avec les rats et les cobayes.

On voit donc que la toxicité évaluée pour 100 gr. est à peu près la même pour la grenouille rousse, le rat et le cobaye. La grenouille verte est plus sensible.

2. *Oxyphénols.*

Le plus connu des phénols, *l'acide phénique* que nous venons d'étudier, résulte donc de la substitution d'un atome d'hydrogène du benzène par un hydroxyle ; si on remplace plusieurs atomes d'hydrogène par des hydroxyles, on a des *oxyphénols*. Si le remplacement porte sur deux atomes d'hydrogène, les oxyphénols obtenus portent les noms de *pyrocatéchine, résorcine,* et *hydroquinone*, selon la situation respective des hydroxyles. Pour simplifier les schémas, je me conforme à l'usage admis de tracer simplement le polygone aromatique.



Phénol	Pyrocatéchine	Résorcine	Hydroquinoue
$C^6H^5.OH$	$C^6H^4 \begin{cases} OH\ (1.) \\ OH\ (2.) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} OH\ (1) \\ OH\ (3) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} OH\ (1) \\ OH\ (4) \end{cases}$

Examinons maintenant comment se comporte la toxicité de la molécule dans ces diverses substitutions.

Brieger[1] a comparé déjà la toxicité du phénol avec celle de ces trois oxyphénols. Il avait conclu de ses recherches que ces derniers sont moins toxiques que le phénol et que, parmi eux, le plus actif est la *pyrocatéchine*.

Mes expériences me conduisent à des résultats un peu différents. En injection sous-cutanée, les *oxyphénols* se sont montrés plus toxiques que le *phénol synthétique*, pour la grenouille rousse le rat et le cobaye. Pour la grenouille verte, la différence n'est pas appréciable. Voici les chiffres que j'ai obtenus pour les doses mortelles minimales :

Pyrocatéchine.	Grenouille verte	: 0.001	à 0.002	pour	10 gr.
	» rousse	: 0.002		»	»
	Rat	: 0.02	à 0.025	»	100 gr.
	Cobaye	: 0.02	à 0.025	»	»
Résorcine.	Grenouille verte	: 0.001	à 0.0015	»	10 gr.
	» rousse	: 0.002			
	Rat	: 0.04	à 0.05	»	100 gr.
	Cobaye	: 0.04	à 0.05	»	»
Hydroquinone.	Grenouille verte	: 0.0015	à 0.002	»	10 gr.
	» rousse	: 0.0015	à 0.002	»	»
	Rat	: 0.03	à 0.035	»	»
	Cobaye	: 0.03			

Le plus toxique de ces oxyphénols pour le rat et le cobaye est la *pyrocatéchine*, puis vient l'*hydroquinone* et enfin la *résorcine*. Pour les grenouilles, surtout pour la verte, les différences de toxicité entre ces corps sont peu appréciables ; toutefois, pour la rousse, les oxyphénols sont généralement plus toxiques que le phénol. Comparons maintenant ces corps entre eux et avec le phénol au point de vue de la nature de la toxicité.

L'injection sous-cutanée de ces trois oxyphénols est suivie de phénomènes qui rappellent beaucoup ceux que j'ai décrits à propos du phénol, mais l'excitation est plus prononcée. Avec des doses élevées, chez le rat et le cobaye, on peut voir survenir une mort rapide au milieu d'une grande agitation et d'accès de crises tétaniques. Avec des doses moins fortes, l'animal franchit sans accident la période d'excitation, mais pendant le coma, le tremblement est beaucoup plus marqué qu'avec le phénol. Il se traduit par des secousses incessantes, disséminées dans tous les

[1] Brieger. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* Supplément p. 61. 1879 et *Centralbl für med. Wissenschh.* n° 37. 1880.

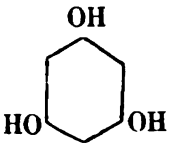
groupes musculaires, et par un va-et-vient des pattes beaucoup plus rapide et plus intense que les petites secousses arythmiques de l'intoxication phénolique et qui augmente notablement sous l'influence des excitations. Chez les grenouilles, aussi, les phénomènes d'excitation sont généralement plus accusés qu'avec le phénol, mais l'analogie dans la marche de l'intoxication est très grande; la paralysie nerveuse terminale procède également du centre à la périphérie. Chez le rat et le cobaye, la rigidité survient rapidement après la mort et les membres apparaissent souvent immobilisés dans une extension tétanique. A l'autopsie, on observe comme avec le phénol des congestions viscérales. Avec l'hydroquinone, chez le rat surtout, j'ai constaté parfois dans le sang la raie de la méthémoglobine.

Avec la collaboration de M. le prof. Prevost, j'ai examiné la marche de la pression artérielle chez le chien et le chat avec la résorcine et l'hydroquinone. L'animal était curarisé pour éviter la perturbation causée par les secousses cloniques et le tremblement. Comme le fait a été signalé déjà pour le phénol, il n'y a pas de modification durable de la pression jusqu'au moment où l'intoxication est assez avancée pour compromettre la vie ; à ce moment-là, le cœur faiblit et la pression baisse. Au moment de chaque injection faite dans les veines, on observe avec la résorcine, après une courte chute, une élévation de la pression qui persiste pendant quelques minutes.

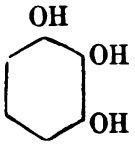
La cause de la mort, dans l'empoisonnement aigu chez les animaux à sang chaud, paraît se rattacher surtout à la difficulté du jeu régulier des muscles respirateurs au milieu des spasmes cloniques ou tétaniques, puis à la diminution d'excitabilité du centre respiratoire, à l'affaiblissement du cœur et plus tardivement, tout au moins avec l'*hydroquinone*, à l'altération du sang. La vie peut être prolongée par la respiration artificielle, surtout dans les premières phases de l'intoxication.

Je rappelle, en terminant, le phénomène curieux de la présence du plus toxique de ces oxyphénols, la pyrocatéchine, dans le liquide céphalo-rachidien.

Les oxyphénols à trois hydroxyliqnes phénoliques sont au nombre de trois. J'en ai étudié deux : la *phloroglucine* et le *pyrogallol*.



Phloroglucine
$C^6H^3.(OH)^3$-1.3.5.



Pyrogallol
$C^6H^3(OH)^3$-1.2.3.

La *phloroglucine*, produit de dédoublement de plusieurs glycosides, se dissout bien dans l'eau alcoolisée tiède, ce qui permet de l'injecter facilement sous la peau des rats et des cobayes, mais ne permet pas de l'employer pour les grenouilles.

Chez le rat et le cobaye, l'intoxication rappelle celle du phénol, mais atténuée. Il n'y a pas d'agitation, pas de période d'excitation avec crises convulsives. Après un peu d'inquiétude, d'ahurissement, apparaissent des secousses musculaires disséminées et quelques soubresauts ; puis l'animal s'affaibit, et se laisse saisir sans chercher à fuir ou à se défendre. Si la dose est élevée, il reste sur le flanc en présentant toujours ces petites secousses disséminées, dans les masses musculaires. Puis, l'excitabilité se perd, et l'animal tombe dans le coma avec hypothermie et peut succomber.

A l'autopsie, on observe de la congestion des viscères ; l'urine reste ambrée, limpide, parfois albumineuse. Je n'ai pas constaté, dans le sang, la raie de la méthémoglobine.

La phloroglucine cristallise avec deux molécules d'eau. Les doses toxiques ont été: pour le rat 0.15 à 0.16 °/₀ soit 0.12 anhydre; pour le cobaye, 0.10 à 0.12 °/₀, soit 0.085 anhydre.

Avec la *phloroglucine*, l'excitation est donc beaucoup moins prononcée qu'avec les oxyphénols à deux hydroxyles. On n'observe pas au début l'agitation violente, ni les crises cloniques ou tétaniques ; pendant le collapsus, les petites secousses musculaires disséminées ne présentent pas le même degré d'intensité et de rapidité, il n'y a pas en particulier cet incessant mouvement de va-et-vient des pattes, mais seulement de petites secousses arythmiques espacées.

Le *pyrogallol* ou *acide pyrogallique*, est très soluble dans l'eau et la solution s'oxyde rapidement à l'air surtout en présence des alcalis. Il agit donc comme réducteur au sein des tissus et cette propriété joue sans doute un rôle important dans

les phénomènes toxiques[1]. Si l'on ajoute directement du pyrogallol au sang, celui-ci prend une teinte brunâtre et présente bientôt la raie de la méthémoglobine.

Les phénomènes provoqués par l'injection sous-cutanée de *pyrogallol* ressemblent beaucoup à ceux que détermine la *phloroglucine*. On observe de même un état de faiblesse, d'ahurissement, de diminution du sensorium ; puis apparaissent de petites secousses disséminées, généralement rares et faibles, et du collapsus avec contraction des pupilles ; peu à peu, l'excitabilité réflexe diminue et disparaît dans la phase ultime. Chez le cobaye, les secousses sont à peine appéciables. L'animal s'affaiblit, tombe sur le flanc et en l'observant attentivement on surprend de temps en temps une légère contraction spasmodique de tel ou tel groupe musculaire ne provoquant qu'un mouvement insignifiant.

On n'observe pas non plus l'agitation violente, les convulsions, le tremblement incessant et le va-et-vient rapide des pattes signalé à propos des mono-oxyphénols. La mort arrive dans le collapsus ou bien, avec des doses moins élevées, elle peut être plus tardive et survenir alors que l'animal s'est relevé de la phase comateuse, mais est resté faible, hérissé, avec une teinte brunâtre des yeux et du museau dues à l'altération du sang.

A l'autopsie, surtout quand la mort n'est pas trop rapide, on est frappé par la couleur jus de pruneau du sang, l'aspect feuille-morte des poumons. Au spectroscope, on trouve la raie de la méthémoglobine ; toutefois l'altération n'est pas toujours suffisante pour lui donner nettement naissance.

Le foie est pâle ; les cellules sont infiltrées de gouttelettes de graisse. Les reins présentent de la congestion du réseau de la zone glomérulaire ; parfois quelques cylindres hémorragiques dans les tubes droits ; légère infiltration graisseuse des cellules des tubes contournés. Pas de congestion intestinale ; parfois quelques ecchymoses pulmonaires. L'urine est foncée et noircit peu à peu à l'air ; elle s'est montré quelquefois sanguinolente.

Chez les grenouilles, j'ai observé de la faiblesse, puis de l'inertie procédant du centre à la périphérie. Les battements du cœur se ralentissent et cessent alors que les nerfs périphériques ont encore de l'excitabilité. Après la mort, l'animal présente une teinte brunâtre due à l'altération du sang. Au début

[1] Neisser, *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. 1. 1879. p. 88.

de l'intoxication je n'ai pas constaté d'excitation notable, ni de convulsions ; quand l'inertie motrice est incomplète, il y a seulement un peu de trémulation et d'ataxie dans les mouvements.

Si l'on imprègne directement le cœur d'une grenouille avec une solution étendue de pyrogallol, il s'affaiblit, se ralentit et s'arrête bientôt en diastole.

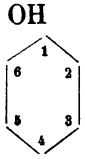
Les doses mortelles ont été 0.06 à 0.07 °/₀ pour le rat blanc ; 0.08 à 0.12 °/₀ pour le cobaye ; 0.002 à 0.003 pour 10 gr. pour la grenouille rousse, 0.003 à 0.005 pour la verte.

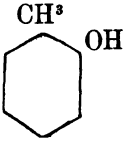
L'acide pyrogallique a été surtout employé en dermatologie, en applications externes et son usage a parfois déterminé des accidents graves et même mortels[1].

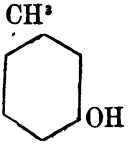
3. *Homologues des phénols.*

On désigne sous le nom d'homologues des corps qui diffèrent entre eux par CH^2 ou par un multiple de ce groupe. Plus spécialement, les homologues vrais du *phénol* ou des *oxyphénols* diffèrent de ceux-ci par le remplacement d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène liés au noyau aromatique par un radical alcoolique ou alkyle.

Le premier de ces homologues sera donc une substitution par un groupe méthyle CH^3 ; les méthyl-phénols portent le nom de *crésols*. Il y en a trois, selon la situation respective des groupes OH et CH^3.





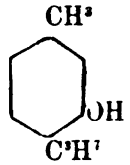


Phénol	Ortho-crésol	Méta-crésol	Para-crésol
C^6H^5OH	$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 (1) \\ OH (2) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 (1) \\ OH (3) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} CH^3 (1) \\ OH (4) \end{cases}$

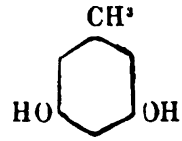
J'ai étudié comparativement ces trois *crésols* isomériques, et, parmi les nombreux homologues supérieurs, l'un des plus connus, le *thymol* qui est un méthyl-propyl-phénol. Quant aux

[1] Petrone. Ricerche sullo avvelenamento da acido pyrogallico. 1895.

homologues des oxyphénols, j'ai borné mes investigations à l'étude de l'*orcine* qui est un méthyl-oxyphénol.



Thymol



Orcine

$$C^6H^3 \begin{cases} CH^3 & (1) \\ OH & (3) \\ C^3H^7 & (4) \end{cases} \qquad C^6H^3 \begin{cases} CH^3 & (1) \\ OH & (3) \\ OH & (5) \end{cases}$$

Les crésols existent dans plusieurs préparations pharmaceutiques, telles que le crésapol, le solutol, le solvéol, le lysol, dans les phénols bruts du commerce, etc. Le paracrésol se trouve dans la créosote associé au créosol et au gaïacol. Dans l'urine, il y a des crésols à l'état d'éther-sulfates.

La toxicité comparée des crésols a été déjà étudiée par Meili[1] dans une thèse faite sous la direction de Sahli. Les expériences ont été faites sur le lapin, en injections sous-cutanées ; le corps étudié était dissous dans la paraffine liquide. L'auteur apprécie la toxicité en se basant sur l'apparition plus ou moins rapide des phénomènes toxiques et sur la durée de la survie. Il classe ces corps dans l'ordre suivant, en allant du plus au moins toxique : Paracrésol, orthocrésol, phénol, métacrésol, et donne les doses mortelles suivantes pour l'intoxication aiguë.

Phénol :	0.50	par kilogr.	lapin	après	$5^1/_2$	heures.
» :	0.55	»	»	»	»	1	»
Orthocrésol :	0.45	»	»	»	»	3	»
» :	0.50	»	»	»	»	$1^3/_4$	»
Métacrésol :	0.50	»	»	»	»	12	»
» :	0.60	»	»	»	»	2	»
Paracrésol :	0.30	»	»	»	»	36	»
» :	0.40	»	»	»	»	12	»
» :	0.50	»	»	»	»	5 à 6	»

La toxicité trouvé par Meili pour le phénol concorde avec les chiffres de Ummethun et avec ceux que j'ai déterminés

[1] Meili. *Th. de Berne*. 1891. — Delplanque. *Th. de Paris*, 1888.

pour le cobaye et le rat. Pour les crésols j'ai constaté comme lui que le paracrésol est le plus toxique.

Le *métacrésol* est liquide ; les *ortho* et *paracrésol* sont cristallisés[1]. Ils sont peu solubles dans l'eau, de sorte que les injections ont été faites avec de l'eau alcoolisée tiède ; j'ai réduit le plus possible la quantité d'alcool pour éviter toute action accessoire. J'ai injecté encore le métacrésol en émulsion dans l'eau gommeuse.

D'après mes expériences, l'action des crésols rappelle tout à fait celle du phénol, mais avec un peu moins d'excitation initiale d'une part, et de l'autre avec des phénomènes d'irritation plus prononcés du côté des viscères, avec tendance hémorragique. On n'observe pas de crises convulsives cloniques ou tétaniques. L'animal présente quelques secousses disséminées dans les muscles, puis il s'affaiblit, tombe sur le flanc, le corps agité d'un tremblement incessant avec quelques soubresauts. L'excitabilité persiste d'abord, le bruit ou le pincement exagèrent les secousses ; il n'y a pas de va et-vient rapide des pattes comme avec les oxyphénols. Les pupilles sont contractées, les yeux larmoyants et ces larmes sont souvent sanglantes. Le collapsus devient plus profond, l'excitabilité se perd, la respiration est plus lente et plus superficielle ; le cœur aussi se ralentit et ses battements deviennent arythmiques. A l'autopsie, les poumons et les reins sont fortement congestionnés. Au microscope, on trouve de nombreux cylindres hémorragiques dans les tubes urinifères. L'urine est souvent sanglante. Il est curieux de remarquer que l'hémorragie rénale est plus fréquente chez le rat, celle des poumons chez le cobaye. Les cellules du foie sont infiltrées de fines goutelettes de graisse. L'hémorragie intestinale s'observe plus rarement. Je n'ai pas constaté dans le sang la raie de la méthémoglobine.

Chez les survivants, l'amaigrissement est très rapide ; la cachexie phénolique très prononcée peut amener une mort tardive. Il n'est pas rare de voir un animal, qui avec une dose à la limite de celle qui aurait déterminé une fin plus rapide, se relève du coma, reste faible, hérissé, refroidi et succombe aux progrès des lésions viscérales.

[1] L'orthocrésol fond à 31°, le paracrésol à 36°. J'ai eu soin de vérifier ces points de fusion pour éviter une erreur qui s'était produite du reste dans le paquetage de ces substances.

Il n'y a pas de différences bien appréciables chez le rat et le cobaye dans le mode d'action des trois crésols. Le paracrésol est le plus toxique, puis vient l'orthocrésol et enfin le métacrésol. Voici les doses mortelles minimales :

Paracrésol.	Rat :	0.05	Cobaye :	0.02 à 0.03
Metacrésol.	»	0.09	»	0.03 à 0.04
Orthocrésol.	»	0.065	»	0.035 à 0.04

D'après Meili, chez le lapin, le métacrésol se distinguerait par l'étendue des oscillations thermiques ; le paracrésol par l'apparition plus tardive des symptômes toxiques après l'injection et la courte durée de ceux-ci, par la nécessité d'employer des doses relativement élevées pour obtenir les crampes musculaires ; l'orthocrésol par la plus courte durée des phénomènes quand on répète les injections. Les oscillations dans la fréquence de la respiration seraient d'autre part plus prononcées avec le phénol qu'avec les crésols.

Le *thymol* est un homologue supérieur du phénol qui renferme les radicaux méthyle et propyle, groupement qui existe dans la plupart des essences et des camphres. Il constitue environ la moitié de l'essence de thym. Son odeur agréable et sa faible toxicité lui ont donné une certaine vogue comme antiseptique[1].

Husemann et Valverde[2] ont fait une étude physiologique comparative entre le phénol et le thymol. Ces deux corps agissent tous deux sur le système nerveux central, mais avec le thymol, les phénomènes d'excitation manquent et, d'autre part, on observe des lésions irritatives beaucoup plus prononcées du côté des viscères. En application locale, le phénol est cependant beaucoup plus caustique que le thymol. Il est probable que, dans l'organisme, ce dernier arrive aux viscères sous une forme plus massive et plus offensive, soit par le fait d'une diffusion moindre, soit parce qu'il est moins facilement neutralisé. Il passe en effet en grande partie à l'état libre dans l'urine[3]. La toxicité pour le lapin serait environ dix fois plus faible que celle du phénol.

[1] Paquet. *Bullet. gén. de thérap.* Juin 1868.
[2] Husemann et Valverde. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. IV, p. 280. — Lewin, *Arch. f. Path., Anat. u. Physiol.* LXV, p. 164.
[3] Blum. *Deutsch. med. Wochenschr.* 1891, p. 186.

D'après Fubini et Giliberti[1], la dose mortelle pour le cobaye serait de 0,11 pour 100 gr. d'animal en injection sous-cutanée. La toxicité du thymol artificiel serait plus élevée et atteindrait 0,07 %.

Mes expériences ont été faites avec le thymol de la pharmacopée germanique provenant de chez Merck.

Pour l'injection aux animaux, j'ai essayé d'abord de l'émulsionner dans une solution aqueuse de gomme arabique, après l'avoir fondu avec un peu d'alcool. Mais ces émulsions n'étaient pas stables, obstruaient les canules et après l'injection, la plus grande partie du thymol se déposait en nature dans les tissus sans être résorbé, de sorte qu'on pouvait employer des doses énormes sans obtenir de phénomènes toxiques. J'ai eu recours alors à la vaseline liquide, dans laquelle le thymol fondu forme une solution opalescente qui se résorbe entièrement.

Les résultats de mes expériences confirment ceux des auteurs que je viens de citer. Chez les rats, on voit bientôt survenir de la faiblesse sans excitation. puis du collapsus sans secousses ni tremblement. La marche de l'intoxication est lente; avec l'injection sous-cutanée, la mort ne survient qu'au bout de 6 à 7 heures et souvent plus tard encore. L'animal reste longtemps faible, vacillant, circulant péniblement comme dans une sorte d'ivresse; le sensorium est modifié, l'instinct de la défense diminué ou aboli. Puis l'asthénie augmente, l'animal reste couché; parfois alors, en observant attentivement, on voit de temps en temps une légère secousse spasmodique à peine perceptible. A l'autopsie, le phénomène le plus saillant est la présence de nombreux cylindres hémorragiques dans les tubes urinifères des reins; les cellules du foie sont généralement infiltrées de gouttelettes de graisse. Le sang n'a jamais présenté de raie de méthémoglobine. La dose mortelle pour le rat est de 0,16 à 0,17 %.

Parmi les homologues des oxyphénols, j'ai étudié l'*orcine*, homologue supérieur de la *résorcine*.

L'*orcine* se dissout facilement dans l'eau et se prête bien aux injections sous-cutanées.

Chez le rat et le cobaye, les phénomènes observés sont analogues à ceux que produisent les crésols. L'animal, après l'in-

[1] Fubini et Giliberti. *Giorn. del. reale Acad. med. di Torino.* Août et sept. 1882.

jection, présente un peu d'agitation, d'inquiétude, puis apparaissent quelques secousses, disséminées dans les muscles. Quand on le saisit à pleine main, on perçoit nettement toutes ces petites secousses fugitives, rapides, fibrillaires. Elles sont parfois assez fortes et rapides pour agiter tout le corps de l'animal d'une sorte de tremblement; quelquefois même, il y a un va-et-vient des pattes qui rappelle celui des oxyphénols, mais avec moins d'intensité. Puis la faiblesse s'accuse et l'on voit se dérouler les phases habituelles de collapsus avec petites secousses et de coma avec hypothermie. Comme avec les crésols, on peut observer des larmes sanguinolentes. A l'autopsie, les lésions irritatives et congestives sont beaucoup moins prononcées qu'avec les crésols. Avec des doses très élevées, on peut trouver des cylindres hémorragiques dans les tubes du rein et recueillir de l'urine sanglante; mais habituellement, le stade de simple congestion n'est pas dépassé. Je n'ai pas observé d'infiltration hémorragique du poumon, ni d'hémorragie intestinale; dans le sang, je n'ai pas vu la raie de la méthémoglobine.

Si l'on compare l'orcine aux oxyphénols et aux crésols, on voit d'abord que la toxicité est atténuée, et ensuite que par son mode d'action elle occupe une place intermédiaire entre ces deux groupes. Par rapport aux *crésols,* elle est un peu plus excitante; par rapport à la *résorcine,* elle jouit comme les crésols d'une action congestive plus marquée.

Chez la grenouille, l'excitation du début est beaucoup moins prononcée qu'avec la résorcine. Après quelques sauts incohérents, l'animal s'affaiblit, tombe sur le dos; les membres sont agités de petits mouvements de trémulation ataxique. Puis l'inertie motrice augmente, la paralysie gagne du centre à la périphérie. L'animal peut rester plusieurs jours dans un état d'inertie, avec petits mouvemenis ataxiques de l'extrémité des membres.

L'orcine cristallise avec une molécule d'eau dont il faut tenir compte dans l'appréciation de la toxicité. Les doses mortelles minimales ont été :

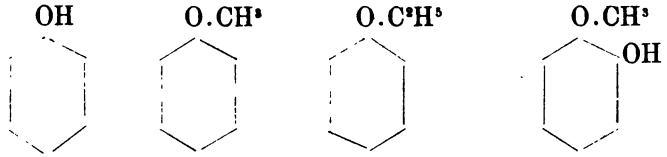
Grenouille verte	0.0065	soit environ 0.005 d'orcine anhydre.
» rousse	0.005 à 0.006	
Rat.....	0.10	soit 0.09 anhydre.
Cobaye.....	0.06 à 0.07..	soit environ 0 06 anhydre.

Calculée pour 100 grammes d'animal, la dose mortelle est donc à peu près la même pour le cobaye et les deux espèces de grenouille; le rat est moins sensible.

Comme je l'ai déjà signalé pour la plupart des phénols, chez les animaux qui ont survécu à des injections d'orcine assez fortes pour produire le collapsus, on voit généralement s'accuser au bout de quelques jours un amaigrissement progressif qui peut aboutir à une mort tardive. Elle survint 45 jours après, dans une de mes observations, chez le cobaye.

4. *Éthers alkyliques des phénols.*

Les éthers des phénols ou de leurs homologues résultent de la substitution de l'atome d'hydrogène d'un ou plusieurs hydroxyles phénoliques par des radicaux alcooliques. Parmi les éthers du phénol, j'étudierai le phénate de méthyle ou *anisol* et le phenate d'éthyle ou *phénétol;* et parmi les éthers des oxyphénols, le plus connu d'entre eux, le *gaïacol,* qui est le méthyléther de la *pyrocatéchine.*



Phénol. Anisol. Phénétol. Gaïacol.

$C^6H^5.OH$ $C^6H^5.O\,CH^3$ $C^6H^5.O\,C^2H^5$ $C^6H^4 < {O.CH^3 \atop OH}$ (1) (2)

Parmi les éthers des homologues supérieurs, je rappellerai seulement le *créosol* qui accompagne le gaïacol dans la créosote.

L'*anisol* et le *phénétol* sont insolubles dans l'eau et peuvent être injectés sous la peau, soit en solution dans l'alcool aqueux, soit sous forme d'émulsion dans l'eau gommeuse.

La solution dans l'alcool aqueux exige une proportion d'alcool beaucoup trop élevée, qui trouble les résultats au double point de vue des symptômes observés et de la toxicité. En effet, sous l'influence de la quantité d'alcool nécessaire pour obtenir une solution satisfaisante, l'action paralysante de l'alcool sur les centres nerveux atténue ou masque même complètement les phénomènes spasmodiques de secousses disséminées et tremblement et peut amener la mort dans le collapsus alcoolique

En émulsion dans l'eau gommeuse, l'anisol et le phénétol se sont montrés moins toxiques et ont manifesté leur action physiologique propre. Très rapidement après l'injection, le rat présente quelques petites secousses spasmodiques disséminées et du tremblement. Bientôt il tombe sur le flanc et reste plongé dans une sorte de collapsus qui rappelle celui provoqué par le phénol. Le tremblement m'a paru cependant plus accentué, plus prédominant; il augmente notablement quand on saisit ou excite l'animal. Son origine centrale est bien démontrée par le fait qu'il cesse sous l'influence de l'alcool à haute dose. Les pupilles sont contractées; parfois des larmes sanguinolentes mouillent les paupières.

D'autre part, il n'y a pas d'excitation initiale, pas de véritables convulsions; pendant le collapsus, on n'observe pas de va-et-vient des pattes comme avec les oxyphénols.

A l'autopsie, la lésion prédominante est une dégénérescence graisseuse plus ou moins prononcée du foie et des reins appréciable surtout à l'examen microscopique. Parfois, surtout dans les cas très aigus, on trouve des lésions congestives, en particulier la présence de cylindres hémorragiques dans les tubes droits des reins et des caillots sanguins dans l'urine. Le sang ne présente pas au spectroscope la raie de la méthémoglobine, même sous une forte épaisseur; l'addition directe d'un peu d'anisol ou de phénétol au sang de rat n'a pas déterminé l'apparition de cette raie.

La dose de toxique pour le rat est de 0.35 à 0.40 pour 100 gr. d'animal avec l'anisol comme avec le phénétol. La toxicité de ces deux éthers paraît très analogue.

Chez les grenouilles l'injection de chacun de ces deux corps provoque une inertie motrice d'origine centrale avec petites secousses ataxiques des membres à l'occasion des mouvements. La motilité volontaire disparaît la première, puis l'excitabilité réflexe et directe de la moelle; les nerfs périphériques et les muscles conservent longtemps leur excitabilité alors que l'animal est déjà complètement inerte. Le cœur est tardivement atteint. Je n'ai pas constaté d'excitation préalable, ni de tendance au tétanisme. La dose toxique n'a pas été déterminée.

La *créosote* est un mélange complexe et variable qui renferme des phénols et des éthers de phénols. Les phénols sont : le *paracrésol* et son homologue supérieur le *phlorol*. Les éthers de

phénols constituent la partie prépondérante de la créosote, ce sont le *gaïacol* et son homologue supérieur le *créosol*. Le *gaïacol*, éther méthylique de la pyrocatéchine, est le corps le plus important de la créosote; il lui est actuellement souvent préféré pour l'usage interne.

D'après E. Main[1], la toxicité relative des composants de la créosote serait la suivante, en commençant par le plus actif : *paracrésol, phlorol, gaïacol, créosol*. La créosote elle-même présente une toxicité variable selon la proportion des corps qui la constituent.

Le *gaïacol* est peu soluble dans l'eau alcoolisée ; la proportion d'alcool nécessaire devient trop forte et trouble les résultats pour l'injection hypodermique. On peut encore pour l'expérimentation l'incorporer à l'huile, à la vaseline liquide, ou l'émulsionner dans l'eau gommeuse.

Chez les grenouilles, en l'injectant sous cette dernière forme, j'ai observé une inertie motrice procédant du centre à la périphérie, avec un peu de trémulation ataxique, mais sans phénomènes d'excitation, ni convulsions.

Chez le rat et le cobaye, quel que soit le véhicule employé pour l'injection, j'ai vu survenir de la faiblesse, puis du collapsus avec hypothermie. Il n'y a pas de phénomènes d'excitation, pas de convulsions cloniques ou tétaniques, pas de tremblement. Les petites secousses musculaires disséminées, spasmodiques, habituelles dans les intoxications phénoliques, manquent ou sont très peu prononcées. Ce qui domine donc, c'est le collapsus avec inertie complète ou accompagné de quelques rares et très faibles secousses spasmodiques des muscles. L'excitabilité au bruit et au pincement diminue; on constate souvent de la cyanose, du larmoiement et parfois la présence de mucosités sanguinolentes à l'orifice des narines avec respiration stertoreuse. La mort est généralement tardive.

Ces premières expériences ayant été faites avec le *gaïacol liquide* du commerce qui renferme toujours une forte proportion de *créosol* et *d'homocréosol*, je les ai répétées avec le *gaïacol synthétique cristallisé* pur. Pour éviter l'influence d'une proportion trop notable d'alcool, je l'ai dissout dans une très faible quantité de ce dissolvant, puis je l'ai injecté en l'émulsionnant

[1] Main. *Bullet. gén. de thérapeutique*, 15 mars 1892, et *Th. de Paris*, 1892.

dans de l'eau gommeuse tiède. Les résultats ont été sensiblement les mêmes.

On voit donc combien la présence du groupe CH^3 dans un seul des hydroxyles phénoliques atténue les propriétés si excitantes de la *pyrocatéchine* et en diminue aussi la toxicité.

Les doses mortelles minimales ont été d'environ 0.09 % pour le rat et de 0.06 % pour le cobaye.

D'après Gilbert et Maurat[1], les doses toxiques pour le cobaye seraient notablement plus élevées : 0.085 à 0.09 %, et se rapprocheraient ainsi de celles que j'ai obtenues pour le rat. Il est vrai qu'avec la dose de 0.06 %, l'animal s'est remis des accidents immédiats provoqués par le toxique et a succombé tardivement, comme je l'ai signalé déjà avec un grand nombre de phénols, à une cachexie rapide provoquée par les lésions viscérales.

A l'autopsie, on trouve de la congestion pulmonaire et rénale à un degré généralement peu prononcé ; il y a parfois des cylindres hémorragiques dans les tubes urinifères. Les cellules du foie présentent d'assez nombreuses gouttelettes de graisse. Les fibres du cœur ont conservé leur striation. Dans un cas seulement, chez le rat, le sang frais a montré la raie de la méthémoglobine.

On a cherché à atténuer pour l'emploi thérapeutique la causticité et la toxicité du gaïacol et de la créosote, à l'aide de nombreuses préparations. Parmi les éthers, je citerai l'oléate de créosote qui d'après M. Prevost[2], serait environ trois fois moins toxique que la solution huileuse de créosote, puis les phosphite, carbonate, tartrate et succinate de gaïacol. La caractéristique de ces éthers et d'être moins irritants et mieux tolérés que la créosote ou le gaïacol.

L'éther diméthylique de la pyrocatéchine, dont le gaïacol est l'éther monométhylique, porte le nom de *vératrol*. D'après Surmont et Vermesch[3], il est environ trois fois moins toxique que le gaïacol tout en présentant une action physiologique analogue.

Les éthers des phénols se rencontrent dans un grand nombre de produits végétaux. Je rappellerai en particulier que dans le groupe des alcaloïdes, il s'établit à cet égard des relations

[1] Gilbert et Maurat. *Soc. de biologie de Paris*, 18 novembre 1893.
[2] J.-L. Prevost. *Rev. méd. Suisse romande*. 1893. n° 2.
[3] Surmont et Vermesch. *Société de biologie de Paris*, 27 juillet 1894.

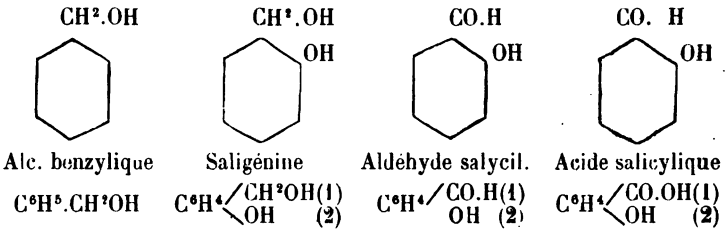
intéressantes entre ces corps ; ainsi la codéine est l'éther méthylique de la morphine, la quinine celui de la cinchonine, la brucine est l'éther diméthylique de la strychnine. Le remplacement de l'hydroxyle phénolique par un méthoxyle dans ces molécules complexes a généralement pour effet d'en atténuer la toxicité. Ainsi, d'après Falk, la brucine serait environ 38 fois moins toxique que la strychnine.

5. *Groupements alcooliques et aldéhydiques.*

Quand, dans l'hexagone aromatique, un ou plusieurs hydrogènes sont remplacés par des hydroxyles, tandis que d'autres le sont par un groupement alcoolique CH^2OH, aldéhyldique CO. H, ou acide CO.OH, on a des corps dérivés des homologues du *benzène* qui sont à la fois *phénols* tout en jouissant d'autre part d'une fonction alcoolique, aldéhydique ou acide selon le groupement substitué.

L'*alcool benzylique* est isomère des *crésols*. Il était donc intéressant de comparer son action à celle de ces corps pour apprécier l'influence de la fonction de l'hydroxyle sur la toxicité de la molécule.

J'ai expérimenté également la *saligénine* ou alcool salicylique, produit du dédoublement de la salicine, qui renferme à côté d'un hydroxyle phénolique un groupement alcoolique en ortho-position. L'aldéhyde correspondant est l'*aldéhyde salicylique* qui existe dans l'essence de reine des prés. Ces deux corps donnent par oxydation de l'acide salicylique.



L'*alcool benzylique* est un liquide d'une odeur aromatique, peu soluble dans l'eau ; il doit être employé en fine émulsion dans l'eau gommeuse. Il faudrait trop d'alcool pour obtenir une solution.

Injecté au rat, il provoque chez cet animal une sorte de faiblesse ébrieuse, puis à dose élevée la production d'un état d'i-

nertie comateuse sans convulsions ni secousses musculaires. L'animal semble avoir été éthérisé ; il reste couché sur le flanc avec diminution puis abolition des réflexes, les pupilles contractées, et meurt au bout de quelques heures dans le collapsus. Avec une dose à la limite de la quantité mortelle, il peut se relever et succomber plus tardivement de cachexie progressive. A l'autopsie on trouve de la congestion rénale sans formation de cylindres dans les tubuli ; les urines restent ambrées, limpides, légèrement albumineuses. Les cellules du foie sont infiltrées de nombreuses gouttelettes de graisse. Le sang ne subit pas d'altération appréciable ; l'addition même directe de benzylalcool à du sang de rat n'y fait pas apparaître la raie de la méthémoglobine. Parfois se montre de la congestion pulmonaire ou intestinale. La dose mortelle pour le rat est d'environ 0.17 pour 100 gr. d'animal, en injection sous-cutanée.

Bien qu'isomère avec les crésols, l'alcool benzylique se comporte donc très différemment ; la place de l'hydroxyle joue un rôle important dans la toxicité. Dans les crésols, la fonction phénolique de l'hydroxyle confère à la molécule une toxicité plus élevée et nous observons pendant le collapsus, du tremblement, des petites secousses disséminées, et à l'autopsie une irritation plus prononcée des organes, surtout des reins qui sont le siège de phénomènes hémorragiques. Avec la fonction alcoolique de l'hydroxyle, l'alcool benzylique se montre moins toxique, moins irritant, et provoque du collapsus avec inertie simple sans secousses disséminées, ni tremblement.

Chez la grenouille, l'injection d'alcool benzylique dans le sac dorsal provoque également de l'affaiblissement puis de l'inertie d'origine centrale avec perte des réflexes. La moelle et les nerfs périphériques restent excitables au courant faradique. Le cœur est peu impressionné. La contraction des muscles est normale.

La *saligénine* (ortho-oxybenzylalcool) est un corps cristallin qui se dissout assez bien dans l'eau surtout tiédie. Chez le rat et le cobaye, les doses faibles produisent seulement un peu de faiblesse et d'hébétude passagère sans tremblement, ni spasmes. Avec des doses plus élevées, l'animal tombe bientôt sur le flanc en présentant de petites secousses disséminées, d'abord rares et peu prononcées, mais qui s'accusent et se rapprochent quand la dose devient mortelle. Il n'y a pas d'agitation, ni de convulsions. Les secousses sont moins fortes et plus espacées que celles dues

au phénol ; elles augmentent sous l'influence des excitations. Les pupilles sont contractées. La mort survient au bout de quelques heures dans le collapsus avec hypothermie.

En somme, dans cette intoxication, la faiblesse précède l'apparition des secousses qui n'acquièrent pas une très grande intensité. Le groupe alcoolique de la molécule paraît contrebalancer l'action excitante de l'hydroxyle phénolique.

A l'autopsie on trouve un peu de congestion pulmonaire et de l'hyperhémie rénale ; à la coupe, on peut rencontrer quelques cylindres hémorragiques dans les tubes urinifères. L'urine reste cependant le plus souvent ambrée ; elle donne avec F^2Cl^6 une teinte violacée peu prononcée. Pas de raie de méthémoglobine dans le sang.

Les doses mortelles ont été d'environ 0.10 % pour le rat et le cobaye.

Chez la grenouille, la saligénine provoque une inertie motrice procédant du centre à la périphérie, avec affaiblissement progressif du cœur. Pas d'excitation, ni de convulsions.

L'*aldéhyde salicylique* est un liquide aromatique qui existe dans l'huile essentielle de reine des prés et qui tache la peau en jaune. Sa faible solubilité dans l'eau ne permet pas l'usage de solutions aqueuses. J'avais essayé d'abord de le dissoudre dans l'alcool aqueux, mais la proportion d'alcool nécessaire devenait trop forte et troublait les résultats, en augmentant la toxicité et en masquant les phénomènes spasmodiques. J'ai employé alors, comme je l'avais déjà fait pour des cas semblables, l'émulsion dans l'eau gommeuse.

Chez le rat, on voit survenir très rapidement après l'injection de petites secousses spasmodiques et du tremblement bien que l'animal puisse encore circuler et ait conservé son sensorium. Avec une dose plus forte, la faiblesse augmente, l'animal ne peut plus se traîner et reste bientôt couché sur le flanc, le corps agité d'un tremblement généralisé avec de petites secousses disséminées de faible amplitude, sans va-et-vient des pattes ; les pupilles sont contractées, les yeux larmoyants. Le tremblement est donc le symptôme dominant ; il augmente sous l'influence des excitations. A l'autopsie on ne trouve généralement pas de congestion bien marquée des viscères ; les cellules du foie montrent au microscope quelques gouttelettes graisseuses. Le sang ne renferme pas de méthémoglobine ; l'adjonction directe

d'aldéhyde salicylique au sang de rat n'a pas provoqué l'apparition de la raie dans le rouge.

L'injection de l'émulsion d'aldéhyde salicylique dans le sac dorsal de la grenouille détermine rapidement de la faiblesse ataxique, puis une inertie motrice complète d'origine centrale. Il n'y a pas d'excitation, ni de convulsions préalables. La moelle se paralyse bientôt alors que les nerfs périphériques conservent encore leur excitabilité.

La dose mortelle pour le rat est d'environ 0.09 à 0.10 %.

L'aldéhyde et l'alcool salicyliques ont donc une toxicité très rapprochée, un peu plus élevée cependant pour l'aldéhyde, et avec ce dernier les phénomènes d'excitation sont beaucoup plus accusés.

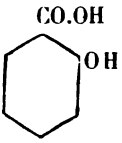
La *saligénine* et l'*aldéhyde salicylique* sont peu utilisés en thérapeutique ; ce sont des succédanés de l'acide salicylique auquel il donnent naissance, par oxydation, dans l'économie. D'après Nencki et Bertagnini, la saligénine est éliminée par le rein à l'état d'acide salicylurique. Elle a été préconisée récemment par Lederer[1]. Quant à la *salicine*, qui est le glucoside de la saligénine, on sait qu'elle a joui d'une grande vogue dans le traitement des fièvres intermittentes et du rhumatisme.

6. *Acides-phénols.*

En remplaçant un atome d'hydrogène du benzène par le groupement acide CO.OH on a l'acide *benzoïque*, le premier de la série des acides aromatiques. Si l'on remplace à la fois un atome d'hydrogène par un hydroxyle et un autre par CO.OH, on a un corps qui possède à la fois un caractère acide et une fonction phénol, tels sont les acides *oxybenzoïques*. Or selon que l'hydroxyle occupe par rapport à CO.OH les positions 1, 2 ou 3, on aura trois acides phénoliques isomères; l'isomère ortho-oxybenzoïque est l'acide *salicylique* bien connu en thérapeutique.

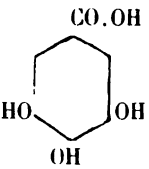
Acide benzoïque

$C^6H^5.CO\,OH$



Acide salicylique

$C^6H^4 \begin{cases} CO\,OH & (1) \\ OH & (2) \end{cases}$



Acide gallique

$C^6H^2 \begin{cases} CO\,OH & (1) \\ (OH)^3 & (.3.4.5) \end{cases}$

[1] LEDERER. *Münch. med. Wochensch.*, 12 déc. 1895.

L'acide *gallique* appartient également à la même classe avec un groupe CO.OH en 1 et trois hydroxyles phénoliques dans les positions 3, 4 et 5.

Il existe un grand nombre de ces acides phénols. Plusieurs se suivent à l'état libre ou combiné dans les végétaux, tel est le cas pour l'acide *salicylique* dans l'essence de Gaultheria ou Wintergreen, de l'acide *gallique* dans les tanins, etc.

Je ne m'occuperai ici que des acides *salicylique* et *gallique*. Pour éviter la perturbation locale et générale causée par le groupement acide CO.OH j'ai utilisé les sels de soude dans lesquels l'acidité de ce groupe est saturée en respectant les hydroxyles phénoliques. Mais pour se rendre compte de la valeur physiologique de ces derniers, il était intéressant d'étudier aussi le *benzoate de soude*.

Après administration du *benzoate de soude*, on a noté[1] chez les animaux à sang froid: des mouvements spasmodiques dans quelques groupes musculaires, de l'inertie motrice; chez les mammifères: du tremblement, des mouvements ataxiques et convulsifs surtout dans les membres antérieurs et faisant place peu à peu à une paralysie complète avec hypothermie. La mort survient par paralysie de la respiration avec ralentissement du pouls. On observe une désassimilation considérable de l'azote urinaire. L'acide benzoïque fixe du glycocolle pour former de l'acide hippurique et cette synthèse s'effectue surtout dans les reins[2]; une partie de l'acide s'élimine sans transformation. D'après Schulte, les phénomènes d'empoisonnement apparaissent brusquement quand l'animal a reçu une dose dépassant 2 pour 1000 du poids de son corps.

Les effets que j'ai observés après injection sous-cutanée de benzoate de soude présentent de nombreux traits communs avec ceux que je rapporte plus bas pour le salicylate de soude, mais avec moins de phénomènes d'excitation. La démarche devient incertaine, vacillante; le sensorium diminue. On voit l'animal errer çà et là, sans but, en chancelant; il mordille et mange ce qu'il trouve à sa portée sans paraître se soucier d'être dérangé. Peu à peu la faiblesse augmente, la respiration prend un caractère dyspnéique, le cœur devient lent et intermittent. On observe alors des crises de contracture généralisée

[1] Nothnagel et Rossbach. Traité de thérapeutique.
[2] Schmiedeberg et Bunge. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Bd. VI. 1876.

pendant lesquelles l'animal se raidit en courbant la tête sur le poitrail et ouvrant largement la bouche, les oreilles couchées.

Le tremblement et les secousses spasmodiques manquent ou sont peu prononcés, mais il y a un peu d'hyperexcitabilité au bruit et au contact ; les attouchements provoquent des crises de contracture et parfois aussi de violents soubresauts. Cet état peut se prolonger pendant plusieurs heures; à moins de doses très élevées, la marche de l'intoxication est lente. Souvent, on n'observe qu'un peu de faiblesse au début et ce n'est que plusieurs heures après l'injection qu'apparaissent les troubles caractéristiques.

A l'autopsie, les lésions sont peu prononcées. On trouve un peu de congestion pulmonaire. Il n'y a pas de dégénérescence graisseuse du foie, pas d'altération du sang. L'urine contenue dans la vessie est ambrée, limpide, parfois légèrement albumineuse. A la coupe microscopique des reins, on voit chez les rats d'assez nombreuses concrétions jaunes, sphériques, isolées ou groupées dans les tubes de la région intermédiaire.

Chez les grenouilles le benzoate de soude se comporte comme le salicylate, sauf qu'il est beaucoup moins toxique : faiblesse sans convulsions, trémulation ataxique, suspension de la respiration, mort généralement tardive par arrêt du cœur. La paralysie procède du centre à la périphérie.

Pour le rat, la dose mortelle est d'environ 0,22 benzoate de soude, correspondant à 0.18-0.19 d'acide; pour la grenouille verte 0,08 benzoate pour 10 gr. soit 0.07 environ d'acide benzoïque.

Parmi les corps que nous passons en revue dans ce mémoire, le *salicylate de soude* est certainement, avec le phénol le plus connu et le plus étudié, depuis que la thérapeutique l'a largement utilisé dans le traitement du rhumatisme.

Un grand nombre de travaux ont été publiés sur le salicylate de soude [1]. Chez les animaux, on a signalé surtout parmi les signes de l'intoxication : la dyspnée, l'engourdissement du sensorium, la dépression de l'activité cardiaque et de la pression artérielle, le refroidissement progressif, la désintégration de l'albumine. Le ralentissement de la respiration serait dû à une diminution de l'excitabilité des rameaux respiratoires du pneu-

[1] Voir la revue générale de ZUBER, in *Rev. sc. méd. d'Hayem*, IX. 1877.

mogastrique ; la mort est la conséquence de la paralysie de la respiration et survient au milieu de convulsions dépendant de cette paralysie (Köhler[1]).

A l'autopsie on a trouvé de la congestion des poumons, du cerveau et des reins, des ecchymoses péricardiques. On retrouve l'acide salicylique dans la plupart des sécrétions (Buss[2]); la majeure partie passe dans l'urine où un tiers environ est transformé en acide salicylurique après avoir fixé du glycocolle[3].

Par voie stomacale, la dose mortelle de salicylate de soude serait chez le lapin d'environ 0,50 par kilogr.; par voie sous-cutanée, chez le chien, 0,20 environ par kilogr. (Feser et Friedberger)[4].

Dans mes observations, j'ai noté chez les grenouilles une inertie motrice procédant du centre à la périphérie sans convulsions; le cœur s'affaiblit et s'arrête généralement en diastole, mais il se rétracte ensuite avec la rigidité cadavérique qui survient rapidement. L'apparition des accidents est souvent tardive avec des doses peu élevées.

Chez les mammifères, rats et cobayes, la respiration et le cœur sont assez rapidement impressionnés. L'animal s'agite, devient très excitable, s'affaiblit et paraît souffrir de dyspnée. De temps en temps, il présente des soubresauts et des crises de spasmes, avec contracture et tremblement généralisés. Il peut succomber rapidement par arrêt de la respiration dans une de ces crises; autrement, il s'affaiblit de plus en plus et reste bientôt couché, inerte, sur le flanc en présentant de temps en temps de petites secousses spasmodiques ou fibrillaires disséminées dans les groupes musculaires. Les battements du cœur se ralentissent et se montrent irréguliers, arythmiques, intermittents. La température s'abaisse et l'animal, cyanosé, meurt dans le coma. A la limite des doses mortelles, il peut ne rien présenter d'anormal pendant les premières heures et succomber beaucoup plus tard par suite de la paralysie de la respiration et des troubles cardiaques.

Les doses mortelles ont été les suivantes: En injection sous-cutanée, pour le rat et le cobaye, 0,08 à 0,10 de salicylate de soude par 100 gr. correspondant à 0,07 à 0,085 acide salicylique;

[1] Köhler, *Centralbl. f. med. Wissensch.*, 1876.
[2] Buss. *Correspondenz-blatt für schweizer Aerzte.* Juin 1875.
[3] Mlle Chopin. *Th. de Paris.* 1889.
[4] Feser et Friedberger *Arch. f. Wiss. u. pract. Thierheilk.*, 1875.

chez les grenouilles, verte et rousse, 0,007 à 0,011 pour 10 gr., soit 0,006 à 0,009 d'acide ; chez un lapin, par voie stomacale, environ 3 gr. par kilogr.

On voit donc que le salicylate de soude est beaucoup plus toxique que le benzoate, bien que la marche de l'intoxication présente de nombreuses analogies.

Stokvis[1] a fait une étude comparative de l'acide salicylique avec ses deux isomères les acides *meta* et *paraoxybenzoïques*, ainsi qu'avec son homologue supérieur l'acide *orthocrésotinique*. La différence principale consisterait en ceci que les acides salicylique et orthocrésotinique ralentissent le cœur en excitant les terminaisons des nerfs d'arrêt, tandis que les acides meta et paroxybenzoïques n'influencent pas le cœur.

Buss[2] a proposé le *crésotinate de soude* comme succédané du salicylate dont il partagerait l'action thérapeutique sans en avoir les inconvénients et les dangers. Charteris[3], au contraire, attribue à la présence des crésotinates les principaux accidents du salicylate et les croit plus toxiques que ce dernier.

Turci[4] a expérimenté l'*anisate de soude*, isomère de l'acide méthyl-salicylique ; il serait moins toxique que le salicylate et mieux toléré.

Le *gallate de soude* possède trois hydroxyles phénoliques, alors qu'il n'y en a qu'un dans le salicylate. L'acide gallique et le tannin sont fréquemment employés en thérapeutique. Ce dernier qui est un anhydride digallique s'hydrate et se dédouble dans l'économie en deux molécules d'acide gallique et celui-ci, dans le milieu alcalin des humeurs, passe à l'état de gallate de soude.

Chez la grenouille, on n'observe en général aucun effet pendant les premières heures et même parfois, pendant les premiers jours qui suivent l'injection d'une solution aqueuse de gallate de soude. L'animal prend une teinte foncée, enfumée ; l'eau qu'il évacue est noire. Souvent cette élimination se prolonge pendant plusieurs jours et la grenouille guérit sans avoir rien présenté d'appréciable. Avec une dose toxique, l'animal s'affaiblit tardivement après l'injection, parfois plusieurs jours

[1] Stokvis. *Comptes rendus du Congrès d'Amsterdam*. T. II. p. 364.
[2] Buss. *Berlin. klin. Wochenschr.*, 1876 n° 31.
[3] Charteris. *British. med. Journ.*, 1891. p. 695.
[4] Turci. *Revista de therapia di Piacenza*,

après seulement. Il s'oedématie, s'infiltre d'une sérosité grisâtre ; le cœur s'affaiblit ; le système nerveux se paralyse du centre à la périphérie. A l'autopsie, tous les organes sont infiltrés et présentent une teinte noirâtre.

Le cobaye et le rat, sauf avec des doses extrêmement élevées, ne présentent également aucun phénomène immédiat. C'est seulement le lendemain que l'on trouve l'animal faible, hérissé, amaigri, se traînant péniblement, le poils souillé par les urines noires. Cet état se prolonge pendant plusieurs heures ou même plus d'un jour ; la faiblesse augmente, la température baisse, la respiration devient superficielle et le cœur intermittent ; l'animal succombe au progrès de l'adynamie. Il n'y a pas de convulsions, pas de secousses spasmodiques, pas de véritable collapsus. Peu de temps avant la mort, quand l'animal est trop faible pour se soutenir, il cherche cependant encore à faire quelques pas si on l'excite par un pincement. La mort est donc tardive et se montre comme la conséquence d'une cachexie progressive.

A l'autopsie les viscères ont souvent une teinte enfumée, surtout le foie et les reins. Le tissu cellulaire offre une coloration noire dans les régions où l'injection a été faite. Dans le sang, on trouve parfois uue fine raie de méthémoglobine.

Les reins présentent, chez le rat, une imprégnation noirâtre formant à la coupe une zone foncée dans la région intermédiaire. Au miscroscope, on voit les cellules des tubes contournés infiltrées de granulations brunâtres ; il s'agit surtout d'une coloration de l'épithélium, car on n'aperçoit que rarement des masses exsudées dans la lumière des tubes. Cette coloration des reins, constante chez le rat, fait défaut chez le cobaye. On observe seulement chez ce dernier un peu de congestion du réseau glomérulaire et dans les tubes droits quelques masses calcaires, comme dans la plupart des cas de la mort lente.

L'urine est foncée et noircit peu à peu l'air ; la teinte noire apparaît rapidement par l'addition de quelques gouttes de perchlorure de fer. Il n'y a généralement pas d'albumine.

Comme conséquence curieuse de la coloration des tissus par l'acide galliqne, je signale la teinte foncée que prennent les yeux du rat albinos et qui pendant la vie leur donne un aspect étrange.

L'acide gallique est beaucoup moins toxique que l'acide salicylique. Les résultats sont assez variables et rendent difficile une appréciation exacte de la toxicité, d'autant plus que la ré-

pétition des injections chez le même animal paraît créer une certaine accoutumance. Quoiqu'il en soit, la dose mortelle peut-être approximativement fixée à 0.03 de sel sodique correspondant à 0,02 d'acide pour 10 gr. de grenouille verte ou rousse, et à 0,50 de sel correspondant à 0,35 d'acide pour le rat et le cobaye[1].

Par voie stomacale, le gallate de soude peut être donné sans inconvénient au lapin à doses très élevées. Rien d'appréciable avec des quantités correspondant à 5 gr. par kilogr., ni avec la même dose d'acide gallique en nature.

J'ai fait également quelques essais avec les *salicylate* et *gallate de phénol*, corps appartenant à la classe des *salols*. Ces substances étant insolubles ont été seulement injectées au lapin, par voie stomacale, en les incorporant dans une solution de gomme arabique.

Le salol a été découvert par Nencki. On sait qu'il se dédouble dans l'intestin en ses deux composants, particulièrement sous l'influence du suc pancréatique. C'est par cette décomposition même qu'il devient actif, car il est lui-même inerte. La toxicité de ce corps est donc fonction de celles du phénol et de l'acide salicylique[2]. Elle sera d'autant plus marquée que la décomposition est plus rapide et surtout plus massive.

Le *gallate de phénol*, ou *gallophénol*, corps analogue aux salols, a été préparé par M. Chuit, chimiste, qui me l'a remis pour l'expérimentation.

Il est à peine soluble dans l'eau froide, assez soluble dans l'eau bouillante et se dédouble comme le salol par hydratation en ses composants, mais son dédoublement est plus facile, plus rapide que pour le salol, car il est beaucoup plus altérable. Or parmi les composants, l'acide gallique comme nous l'avons vu est beaucoup moins toxique que l'acide salicylique. Mais cette diminution de toxicité est compensée par une meilleure solubilité et par la rapidité plus grande de la décomposition, de telle sorte que la dose mortelle est sensiblement la même pour le sa-

[1] L'acide gallique cristallisé renferme une molécule d'eau de cristallisation. Le gallate de soude qui m'a été fourni par M. Chuit en renferme trois ; un gramme de gallate de soude renferme donc 0.691 d'acide gallique sec, et inversément 1 gr. d'acide gallique correspond à 1,447 de gallate de soude hydraté.

[2] Lesnik. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, XXIV. p. 167. 1888.

lol et le gallophénol, soit environ 3 à 4 gr. par kilogr. de lapin.

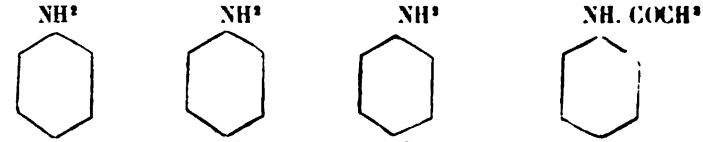
Pour ces deux corps, les phénomènes toxiques appartiennent surtout au phénol qui représente l'élément le plus actif des deux composants. A dose toxique, on observe du collapsus avec petites secousses disséminées, du nystagmus, quelques spasmes cloniques et la mort survient dans le collapsus avec hypothermie. L'urine avec le gallophénol noircit à l'air et prend l'aspect de l'encre si l'on y ajoute du perchlorure de fer, par le fait de l'élimination de l'acide gallique. Si le gallophénol devait entrer dans la thérapeutique, il pourrait être prescrit sans doute aux mêmes doses et dans les mêmes conditions que le salol.

7. *Phénols amidés.*

On désigne par l'expression d'*amido-phénols*, des phénols dans la molécule desquels un ou plusieurs hydrogènes du noyau aromatique sont remplacés par le groupe amidogène NH^2. Les mono-amido-phénols diffèrent donc de l'aniline par la présence d'un hydroxyle phénolique; ils sont au nombre de trois, selon la situation respective des groupes NH^2 et OH. Le para-amidophénol joue un rôle important en médecine à cause des nombreux dérivés qu'il a fournis à la thérapeutique dans ces dernières années.

Les éthers éthyliques des amidophénols sont appelés *phénétidines*. Or si dans ces phénétidines, on remplace un hydrogène de NH^2 par un radical acide tel que l'acétyle $CO.CH^3$, on obtient la phénacétine employé comme analgésique et antithermique ; si on le remplace par le radical amido-acétyle, on a le phénocolle ; par celui de l'acide lactique, la lactophénine ; de l'acide tartrique, la tartrophénine etc. Tous les acides pourraient y passer et donner lieu à de nouveaux brevets qui viendraient surcharger sans grande utilité l'arsenal déjà si encombré du thérapeute moderne. C'est ainsi que j'ai eu l'occasion d'examiner des produits de substitution avec les acides glycolique et glycérique[1]; ce dernier toutefois offre l'avantage de donner un produit soluble dans l'eau. On peut encore varier la formule en changeant l'éther, en remplaçant par exemple C^2H^5 par du méthyle CH^3, comme dans la méthyle-phénacétine.

[1] Ces corps m'ont été remis par M. Ziegler, chimiste à Bâle.



Aniline	Para-amidoph.	Para-phénétidine	Phénacétine
$C^6H^5.NH^2$	$C^6H^4 \begin{cases} NH^2 (1) \\ OH (4) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} NH^2 (1) \\ O.C^2H^5 (4) \end{cases}$	$C^6H^4 \begin{cases} NH.COCH^3 (1) \\ O.C^2H^5 (4) \end{cases}$

Je rappelerai encore que les *anilides* que j'ai étudiées dans un précédent mémoire[1] s'oxydent dans l'organisme et s'éliminent à l'état d'amidophénols. On conçoit donc tout l'intérêt qui s'attache à l'étude de ces corps et qu'ils aient déjà éveillé l'intérêt de nombreux chercheurs.

D'après J. Mering[2], le *para-amidophénol* est très toxique, tout en l'étant moins cependant que l'aniline. Il jouit de propriétés réductrices et altère l'hémoglobine du sang qu'il transforme en méthémoglobine. Cette action sur le sang se retrouve du reste plus ou moins atténuée dans tous les corps de cette série.

L'entrée d'un radical acide ou alcoolique dans NH^2 du para-amidophénol atténue la toxicité. Cette atténuation est d'autant plus marquée que le corps formé est plus stable et régénère moins facilement l'amidophénol.

Les éthers du para-amidophénol sont moins toxiques que ce dernier. On obtiendra donc une forte atténuation en opérant une double substitution, comme elle existe dans la phénacétine et tous les produits similaires.

Hinsberg et Treupel[3], se sont également occupé de cette étude comparative des produits de substitution du para-amidophénol. D'après eux, ces corps sont d'autant plus actifs qu'ils abandonnent facilement dans l'organisme du para-amidophénol; les anilides agissent probablement de la même façon.

D'après ces auteurs, les éthers du para-amidophénol sont moins toxiques, surtout au point de vue de l'action sur le sang ; la toxicité est plus faible avec l'éther éthylique qu'avec le mé-

[1] P. Binet. Recherches sur quelques anilides. *Revue méd. Suisse rom.* 1889.
[2] J. Mering. *Therapeutische Monatshefte.* Déc. 1893.
[3] Hinsberg et Treupel. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, Bd. XXXIII p. 216. 1894.

thylique. Les propriétés antipyrétiques diminuent à mesure qu'augmente le poids moléculaire du radical alkylique substitué. Toutefois avec des radicaux alcooliques élevés, la toxicité propre de ce radical paraît contrebalancer dans une certaine mesure l'atténuation, qu'exerce la substitution, sur la toxicité de l'amidophénol. D'autre part les propriétés utilisables en thérapeutique, antinévralgiques et sédatives, sont plus énergiques dans les éthers.

Ils confirment également la forte diminution de toxicité de la molécule produite par des substitutions dans NH^2 soit par des radicaux acides, soit surtout par des groupes alkyliques qui donnent naissance à des corps très stables, ne se décomposant pas dans l'organisme. Il est remarquable toutefois que lorsqu'il y a une double substitution alkylique dans OH et dans NH^2, le corps formé est plus altérable dans l'organisme que si elle porte seulement sur NH^2.

L'insolubilité du para-amidophénol ne permet pas de l'employer en injections sous-cutanées. Il se dissout dans l'acide chlorydrique étendu et peut être introduit sous cette forme par voie stomacale.

Je n'insiste pas sur l'action de la phénacétine et des autres phénétidines substituées qui ont été introduites dans la thérapeutique. Je dirai seulement quelques mots de deux d'entre elles, encore inédites, qui, m'ont été remises par M. Ziegler, et qu'il a dénommées *glycophénine* et *glycyphénine*. La glycophénine est une paraphénétidine avec une substitution dans NH^2 par l'acide glycolique; pour la glycyphénine, cette substitution est faite par l'acide glycérique.

Avec la *glycophénine*, par voie stomacale, chez le lapin, on n'observe rien d'appréciable, sauf un très léger abaissement de température avec 1 gr. par kilogr.; avec 2 gr., l'abaissement de température est plus marqué, mais on observe déjà de l'apathie, un peu de faiblesse. Avec 4 gr., la chute de température atteint trois degrés, l'animal est très affaibli, incapable de marcher. Avec 5 à 6 gr., par kilogr., il succombe dans le collapsus en présentant de temps en temps un spasme tétanique.

Le chat est beaucoup plus sensible. Une injection stomacale de 3 gr., correspondant à environ 0,50 par kilog., a suffi pour amener une issue fatale. Les phénomènes observés ont été: faiblesse avec état d'hébétude et inconscience, refroidissement,

collapsus avec conservation de l'excitabilité réflexe et dilatation des pupilles, coma et mort. A l'autopsie, le sang présentait la raie caractéristique de la méthémoglobine; pas d'altération appréciable des viscères.

La *glycyphénine* est assez soluble dans l'eau et se prête mieux à l'expérimentation, car on peut l'injecter sous la peau.

Le rat, quelques minutes après l'injection sous-cutanée, devient faible et inconscient. Le sensorium parait diminué, car l'animal se laisse prendre facilement sans chercher à se défendre et semble errer sans savoir où se diriger. Peu à peu la faiblesse augmente, l'animal se traîne péniblement sur le ventre, les extrémités sont cyanosées, la respiration prend un caractère dyspnéique, les battements du cœur sont très rapides. Il réagit encore bien au pincement ; les pupilles sont moyennes. Bientôt il tombe sur le flanc, l'excitabilité se perd, les pupilles se dilatent, les extrémités prennent une pâleur légèrement bleuâtre, la respiration se régularise; l'animal reste ainsi plongé dans un collapsus profond avec abaissement graduel de la température, pendant plusieurs heures, sans convulsions ni secousses spasmodiques et succombe dans le coma. A l'autopsie, on trouve seulement un peu de congestion asphyxique, surtout des reins; le sang présente souvent une raie fine de méthémoglobine; dans la vessie l'urine reste ambrée, limpide, mais elle renferme généralement de l'albumine.

Chez la grenouille, on constate également de l'affaiblissement aboutissant à une inertie flasque complète sans convulsions ni excitation préalable. Au début il y a un peu d'ataxie dans les mouvements. La paralysie procède du centre à la périphérie ; l'excitabilité volontaire se perd la première. Puis l'excitabilité de la mœlle diminue en même temps que le cœur se ralentit. L'excitabilité électrique des nerfs persiste encore, bien qu'affaiblie, alors que le cœur a cessé de battre.

Les doses mortelles ont été avec la *glycyphénine* en injection sous-cutanée : pour le rat 0.055 à 0.085 °/₀ ; pour la grenouille 0.01 à 0.02 pour dix grammes. Je n'ai pas cherché du reste à établir définitivement ces chiffres par un nombre suffisant d'expériences. Ils montrent seulement la toxicité élevée de ces paraphénétidines substituées et la réserve qu'il convient d'apporter à leur emploi.

La *phényl-hydroxylamine* est isomère des amido-phénols.

Dans ce corps l'hydroxyle est lié à l'azote du groupe amidogène au lieu de l'être au noyau aromatique.

$C^6H^4 \begin{cases} OH \\ NH^2 \end{cases}$ Amido-phénol

$C^6H^5.N \begin{cases} H \\ OH \end{cases}$ Phényl-hydroxylamine

Il était très intéressant de savoir comment la place de l'hydroxyle dans ces molécules isomériques modifie la toxicité. Dans un travail récent, Lewin[1] s'est occupé de cette question. Il a reconnu que la phényl-hydroxylamine est beaucoup plus toxique que le paraamidophénol et qu'elle fait apparaître très rapidement la méthémoglobine dans le sang. Les animaux succombent par asphyxie dans le collapsus avec cyanose progressive. La dose mortelle est d'environ 0.05 à 0.06 par kilogr. de lapin, en injection sous-cutanée. Ce corps est très altérable ; il s'oxyde dans l'organisme et passe dans l'urine surtout à l'état d'*azo-oxybenzol.*

8. *Etude comparative de l'action physiologique.*

Quand on compare les corps que je viens de décrire, on est frappé par l'analogie souvent très grande qu'ils présentent dans leurs manifestations symptomatiques. Au point de vue physiologique, comme au point de vue chimique, ils ont certainement un air de famille. Dans ce chapitre, je me propose d'insister plus particulièrement sur leurs analogies et leurs différences, sur la manière dont ont peut les grouper à cet égard.

Presque tous déterminent chez la grenouille de l'inertie motrice procédant du centre à la phériphérie, avec petits mouvements trémulés ; et chez les mammifères, du collapsus avec petites secousses musculaires disséminées. Mais il convient de reprendre cette étude en les comparant avec le phénol ordinaire qui représente le corps le plus simple, le type de la série.

Nous avons vu que, chez les mammifères, la marche de l'intoxication par le phénol parcourt plusieurs phases : 1° Agitation avec spasmes cloniques, convulsions et hyperexcitabilité médullaire ; 2° Collapsus avec petites secousses disséminées ; 3° Coma avec hypothermie et diminution des réflexes.

Les phénomènes d'excitation sont beaucoup plus prononcés

[1] Lewin. *Arch. f exp. Path. u. Pharm.*, Bd XXXV. 1895. p. 401.

avec la pyrocatéchine, l'hydroquinone et la résorcine qu'avec le phénol. Avec les premiers, on observe des crises convulsives et des soubresauts violents; le tremblement très intense s'accompagne de contracture généralisée et provoque pendant le collapsus un rapide va-et-vient des pattes.

Le tremblement est précoce et plus marqué que pour le phénol avec l'anisol et le phénétol, ainsi qu'avec l'aldéhyde salicylique. Mais on n'observe pas l'excitation violente du groupe précédent.

L'excitation, les secousses musculaires et le tremblement sont un peu moins forts qu'avec le phénol avec les crésols et l'orcine. Ils sont peu accusés avec la saligénine, la phloroglucine et le chlorhydrate de para-amidophénol. Ils disparaissent presque entièrement avec le thymol et le gaïacol qui déterminent du collapsus simple; ce n'est qu'en observant très attentivement l'animal que l'on aperçoit de temps en temps une très légère secousse à peine appréciable. Les phénétidines, telles que la glyceryl-paraphénétidine amènent de la dyspnée sans convulsions et du coma sans secousses. Avec l'acide gallique la mort survient tardivement, par affaiblissement progressif sans phénomènes d'excitation ni tremblement.

Avec l'acide salicylique, le tremblement et les secousses spasmodiques se compliquent de crises de contracture et de dyspnée; l'aspect de l'intoxication diffère à certains égards de celui des phénols pour réaliser un type intermédiaire entre ceux-ci et l'acide benzoïque.

Un autre élément important de comparaison nous est fourni par l'examen du sang et les lésions viscérales.

Pour le sang, je me suis borné à l'examen spectroscopique[1]. Les altérations histologiques et chimiques, la capacité respiratoire, n'ont pas été étudiées et pourront faire le sujet de recherches ultérieures.

L'hydroquinone et la pyrocatéchine, le pyrogallol et l'acide gallique, le para-amidophénol et ses dérivés altèrent le sang et font apparaître la raie de la méthémoglobine. La transforma-

[1] Je rappelle que pour trouver aisément la raie de la méthémoglobine, il faut examiner le sang, en dilution aqueuse, sous une épaisseur ou une concentration telles que tout le spectre soit obscurci jusqu'au commencement de l'orangé. La raie caractéristique de la méthémoglobine se montre à droite de C, comme celle de l'hématine acide.

tion est assez rapide *in vitro*, mais sur le vivant elle n'est pas toujours observée après l'injection sous-cutanée, surtout si la mort est survenue rapidement. Avec l'acide gallique, bien que la mort soit lente, elle a été rarement obtenue.

Le phénol et les crésols qui, en solution étendue, altèrent lentement le sang *in vitro*, n'ont pas donné dans mes expériences d'altération spectroscopique appréciable sur le vivant. Le gaïacol a produit une fois seulement chez le rat une fine raie de méthémoglobine.

La résorcine, l'orcine, la saligénine, le thymol, l'anisol et le phénétol, l'aldéhyde salicylique et le salicylate de soude, l'alcool benzylique et le benzène ont moins d'influence sur le sang ; avec tous ces corps, la recherche spectroscopique de la méthémoglobine dans le sang des animaux intoxiqués a toujours été négative.

Les lésions anatomiques provoquées par les phénols sont surtout des congestions viscérales et la dégénerescence graisseuse. On observe souvent de la congestion pulmonaire, plus rarement de la congestion hémorragique de l'intestin. Les reins sont les organes le plus habituellement touchés, depuis la simple hyperhémie jusqu'à la présence des cylindres hémorragiques dans les tubes urinifères et la nécrose des épitheliums. La dégénerescence graisseuse atteint surtout le foie et, à un moindre degré, les reins.

Il n'y a pas de relation entre la toxicité d'un phénol et les altérations anatomiques qu'il provoque. Avec les phénols très toxiques amenant une mort rapide, les lésions n'ont pas le temps de se produire. D'autre part, les corps insolubles ou peu solubles dans l'eau sont généralement plus offensifs pour les viscères, bien qu'ils puissent être moins irritants que le phénol au point de vue de l'action locale.

Les lésions anatomiques trouvées à l'autopsie sont nulles ou simplement congestives avec la résorcine, la pyrocatéchine et l'hydroquinone, probablement à cause de la rapidité de la mort.

Avec le phénol, la phloroglucine, le pyrogallol, l'orcine, l'acide salicylique, les lésions sont rarement très accusées. La congestion rénale peut aller parfois jusqu'à la production de quelques cylindres hémorragiques ; la dégénerescence graisseuse du foie manque ou est peu prononcée.

L'anisol et le phénétol, le gaïacol, le thymol et surtout les crésols produisent une vive congestion des viscères. L'urine est

sanglante ; les tubes urinifères sont remplis de cylindres hémorragiques. La dégénerescence graisseuse du foie est très accusée ; les cellules hépatiques se montrent au microscope remplies de gouttelettes de graisse, bien que la coloration générale de l'organe ne soit pas toujours notablement modifiée.

Le gallate de soude donne une coloration foncée aux viscères. Dans les reins, les cellules des tubes contournés sont infiltrées de granulations brunâtres.

Les lésions rénales sont plus fréquentes et plus nettes chez le rat que chez le cobaye.

L'intoxication présente certaines différences selon les espèces animales et aussi selon l'âge. Pour les grenouilles, la rousse est généralement moins sensible aux phénols que la verte ; on observe même certaines différences selon la saison et selon les lots en expérience.

Les mammifères qui ont fourni les bases de comparaison dans ce travail sont le rat et le cobaye. Ce dernier, pour la plupart des phénols, succombe par rapport à son poids à une dose plus faible que le rat, mais les phénomènes d'excitation sont habituellement moins prononcés. Je rappelle que chez l'homme, ceux-ci ont fait le plus souvent défaut dans les cas d'empoisonnement relatés dans la littérature.

Les jeunes animaux sont plus sensibles à l'action des phénols. Pour avoir des résultats comparables, il faut donc autant que possible ne pas trop s'écarter pour chaque espèce d'une certaine moyenne d'âge ou de poids.

La répétition des injections change peu les résultats, si l'on a soin de les espacer suffisamment. Parfois il semble s'établir une légère accoutumance qui élève un peu les doses mortelles ; parfois, au contraire, la tolérance diminue. Souvent, après une ou plusieurs injections voisines de la dose mortelle, l'animal, après avoir présenté les signes d'une intoxication profonde, se rétablit, mais il s'amaigrit ensuite et peut succomber beaucoup plus tard à une cachexie progressive. A cet égard, il faut distinguer deux formes : l'une que l'on pourrait appeler cachexie tardive est celle dont je viens de parler, à l'autre conviendrait le nom de cachexie aïgue. Dans cette dernière forme, l'animal se relève du collapsus, mais il reste faible hérissé et meurt le lendemain

ou le surlendemain sans autre trouble apparent qu'une grande faiblesse[1].

La cause de ces morts tardives peut être attribuée dans quelques cas à l'altération du sang, dans d'autres aux lésions viscérales et plus particulièrement à celles qui intéressent les poumons ou les reins. Enfin dans les formes les plus prolongées on ne trouve pas toujours d'altération anatomique suffisante pour expliquer la mort et celle-ci paraît due à une dénutrition azotée qui a été signalée par plusieurs auteurs à la suite des intoxications phénoliques. La dégénérescence graisseuse si fréquemment observée dans le foie, peut contribuer à l'issue fatale bien qu'elle puisse rétrograder. Je me suis demandé si elle n'était pas susceptible d'atteindre le cœur et de jouer un rôle important dans les phénomènes observés. J'ai examiné à cet égard les fibres cardiaques d'un grand nombre d'animaux, mais je n'ai jamais constaté de dégénérescence franche ; parfois cependant les fibres des muscles papillaires m'ont paru moins nettement striées et un peu granuleuses. Cet examen, pour être probant, devrait être repris avec plus de minutie et de temps que je n'ai pu y consacrer.

Dans ces expériences comparatives, c'est à l'injection sous-cutanée que j'ai eu recours. Beaucoup d'auteurs préfèrent la voie intraveineuse pour les recherches concernant la toxicité. Mais il faut remarquer que seule l'injection sous-cutanée est applicable à la fois aux grenouilles et aux petits mammifères, que seule également elle est utilisable pour un grand nombre des corps étudiés dans ce mémoire. Plusieurs d'entre eux ne formeraient pas des solutions assez parfaites pour être injectées dans les veines.

D'autre part l'injection intra-veineuse de corps souvent irritants est trop directement offensive pour le sang et pour le cœur ; l'appréciation des résultats en serait certainement troublée.

[1] La cachexie phéniquée a été décrite chez l'homme par Ramonet. *Dict. encycl. Sc. méd.* Art. Phénique p. 116.

Tableau des doses mortelles minimales.

Les doses des substances sont comptées à l'état anhydre. Pour les acides, l'injection a été faite à l'état de sel alcalin et le résultat évalué au poids correspondant d'acide. Le para-amidophénol a été dissout dans HCl étendu.

Injection sous-cutanée.	Mammifères. Dose pour 100 gr. d'animal.		Grenouilles. Dose pour 10 gr. d'animal.	
	Rats.	*Cobayes.*	*Gr. rousses.*	*Gr. vertes.*
Benzène	2,50 -2,75	—	—	—
Phénol	0,05 -0,06	0,045 -0,055	0,005 -0,006	0,001 -0,0015
Oxyphénols,				
Pyrocatéchine	0,02 -0,025	0,02 -0,025	0,002	0,001 -0,002
Résorcine	0,04 -0,05	0,04 -0,05	0,002	0,001 -0,0015
Hydroquinone	0,03 -0,035	0,03	0,0015-0,002	0,0015-0,002
Pyrogallol	0,06 -0,07	0,11 -0,12	0,002 -0,0025	0,003 -0,005
Phloroglucine	0,12	0,085	—	—
Homologues.				
Ortho-crésol	0,065	0,035 -0,04	—	—
Meta-crésol	0,09	0,03 -0,04	—	—
Para-crésol	0,05	0,02 -0,03	—	—
Thymol	0,17	—	—	—
Orcine	0,09	0,06	0,005	0,006
Ethers alkyliques.				
Anisol	0,35 -0,40	—	—	—
Phénétol	0,35 -0,40	—	—	—
Gaïacol	0,09	0,06	—	—
Groupements alcooliques, aldéhydiques et acides.				
Alcool benzylique	0,17	—	—	—
Saligénine	0,10	0,095 -0,10	—	—
Aldéhyde salicylique	0,09 -0,10	—	—	—
Acide benzoïque	0,18	0,15	0,05	0,07
Acide salicylique	0,07 -0,08	0,07 -0,08	0,007 -0,))	0,006 -0,009
Acide gallique	0,35	0,35	0,02	0,02
Dérivés amidés.				
ara-amidophénol	0,08 -0,10	—	—	—
ycéryl-phénétidine	0,06 -0,08	—	0,01 -0,015	0,02

TABLEAU RÉSUMANT LES PRINCIPAUX PHÉNOMÈNES DE L'INTOXICATION. *(Rats)*.

Corps. (*injection sous-cutanée*)	*Phase d'excitation.*	*Phase de collapsus.*	*Lésions viscérales*	*Méthémoglobine*
Phénol	Agitation, tremblement et secousses spasmodiques.	Collapsus avec petites secousses.	modérées.	très rare.
Benzène	Quelques secousses et soubresauts.	Collapsus tardif, avec secousses espacées.	fortes.	manque.
Oxyphénols				
Pyrocatéchine	Agitation violente avec crises de contractures tétaniformes et convulsions.	Collapsus avec violentes secousses et rapide va-et-vient des pattes. Mort souvent rapide.	faibles ou nulles.	fréquente.
Resorcine				manque.
Hydroquinone				fréquente.
Pyrogallol	Pas d'agitation. Quelques légères secousses disséminées.	Collapsus avec petites secousses faibles et assez espacées.	assez fortes.	fréquente.
Phloroglucine			faibles.	manque.
Homologues.				
Crésols	Pas d'agitation, ni convulsions; quelques secousses modérées.	Collapsus avec petites secousses modérées.	très fortes.	manque.
Thymol	Pas d'agitation, ni secousses,	Collapsus sans secousses ou celles-ci sont à peine perceptibles.	très fortes.	manque.
Orcine	Légère agitation avec quelques secousses.	Collapsus avec petites secousses rapides, tremblement.	modérées.	manque.

Ethers alkyliques.

Anisol	Pas d'agitation. Tremblement.	Collapsus avec tremblement.	assez fortes.	manque.
Phénétol				
Gaïacol	Simple faiblesse.	Collapsus sans secousses ou à peine perceptibles.	assez fortes.	rare.

Groupements alcooliques, aldéhydiques et acides.

Alcool benzylique..	Faiblesse ébrieuse.	Collapsus sans secousses.	modérées.	manque.
Saligénine	Faiblesse et hébétude.	Collapsus avec petites secousses modérées et espacées.	modérées.	manque.
Aldéhyde salicylique	Tremblement précoce.	Collapsus avec tremblement.	modérées.	manque.
Acide benzoïque... (Sel de soude).	Crises de contracture, dyspnée, tremblement nul ou faible.	Collapsus tardif, sans secousses ou rares.	faibles.	manque.
Acide salicylique .. (Sel de soude).	Crises de contracture avec tremblement. Dyspnée. Mort fréquente dans cette période.	Collapsus tardif avec petites secousses faibles.	faibles.	manque.
Acide gallique..... (Sel de soude).	Affaiblissement progressif.	Cachexie tardive, sans secousses ni collapsus.	Colorations viscérales.	assez fréquente.

Dérivés amidés.

Para-amidophénol.. (dissout par HCl).	Tremblement nul ou léger, avec quelques secousses faibles.	Collapsus ou cachexie tardifs.	faibles.	fréquente.
Glycérylphénétidine-	Faiblesse sans tremblement.	Coltapsus sans secousses.	faibles.	fréquente.

9. *Relations entre la constitution moléculaire et l'action physiologique.*

Après avoir exposé l'action des divers phénols et de leurs dérivés, il convient maintenant de reprendre cette étude à un point de vue plus général et d'examiner comment dans ces divers corps la toxicité primitive du phénol se trouve modifiée par la complexité croissante de la molécule.

En négligeant quelques divergences de détail sur lesquelles je reviendrai, on ne peut méconnaître que les corps passés en revue dans ce mémoire ne présentent relativement aux phénomènes toxiques une analogie souvent très grande. Chez la grenouille, ils produisent presque tous de l'inertie motrice d'origine centrale avec trémulation ataxique ; chez les mammifères, du tremblement et du collapsus avec petites secousses spasmodiques.

La première question qui se pose est de savoir si ces phénomènes communs résultent plus spécialement de la présence de l'hydroxyle phénolique qui caractérise le groupe ou si la molécule aromatique peut les présenter en l'absence de toute fonction phénol.

Il fallait alors examiner comment se comporte la molécule aromatique simple, telle qu'est réalisée par le *benzène*.

Le *benzène* est insoluble dans l'eau. Injecté en petite quantité au rat, comme on peut le faire en l'émulsionnant dans l'eau gommeuse ou en le dissolvant dans la vaseline liquide, il se montre absolument inactif. Le seul phénomène que l'on peut observer est une émission d'urine sanglante ; à part cela l'animal ne présente pas de troubles appréciables. Si l'on l'injecte en nature et qu'on arrive alors aux doses élevées de 3 à 4 gr. °/₀, on voit apparaître un peu d'excitation et de tremblement. Bientôt l'animal s'affaiblit ; sa démarche est indécise, vacillante ; il trébuche en marchant et roule parfois sur le flanc. En même temps se montrent quelques légères secousses spasmodiques disséminées qui augmentent sous l'influence des excitations et qui peuvent alors s'exagérer au point de provoquer de véritables soubresauts. Le collapsus est tardif ; la dose mortelle minimale est d'environ 2 gr. 50 °/₀. A l'autopsie on trouve surtout de la congestion des reins ; au microscope on constate une vive injection de la région corticale et souvent aussi la présence de

cylindres hémorrhagiques dans les tubes droits. A l'examen du foie, les cellules hépatiques se montrent très granuleuses et fréquemment infiltrées de fines gouttelettes de graisse.

On voit donc que le benzène provoque des phénomènes symptomatiques analogues à ceux que produisent les phénols, mais avec moins d'intensité et surtout avec une toxicité infiniment plus faible. On peut donc dire que le tremblement et les secousses spasmodiques peuvent être produits déjà, bien qu'atténués, par la molécule aromatique simple du benzène, mais que la présence de l'hydroxyle phénolique a pour effet d'exagérer à la fois la toxicité et l'intensité des manifestations symptomatiques.

La même constatation peut être faite si l'on compare les dérivés alcooliques et acides, avec ou sans hydroxyle phénolique. Ainsi la saligénine (oxy-benzylalcool) produit des tremblements et des secousses spasmodiques, tandis que l'alcool benzylique détermine du collapsus simple et se montre environ deux fois moins toxique. De même l'acide salicylique avec son hydroxyle phénolique est environ deux fois plus toxique que l'acide benzoïque et provoque plus de phénomènes d'excitation que ce dernier. Avec les deux acides, on observe de la dyspnée, des troubles cardiaques, des crises de contracture, mais le tremblement et les secousses spasmodiques sont beaucoup plus accusés avec l'acide salicylique.

L'alcool et l'acide benzoïques sont tous les deux plus toxiques que le benzène, mais le sont beaucoup moins que le phénol. La substitution d'un H du benzène par un groupe alcoolique ou acide augmente donc la toxicité de la molécule, mais à un moindre degré que lorsque ce remplacement est effectué par un hydroxyle.

La présence de deux hydroxyles phénoliques, telle qu'elle est réalisée dans la pyrocatéchine, la résorcine et l'hydroquinone, exagère fortement les propriétés excitantes de la molécule et augmente un peu la toxicité. Mais il est remarquable qu'avec trois hydroxyles, la phloroglucine et le pyrogallol sont au contraire beaucoup moins excitants et moins toxiques que le phénol. L'excitation et la toxicité ne sont donc pas en rapport avec le nombre des hydroxyles phénoliques ; elles augmentent avec deux hydroxyles et diminuent avec trois, par rapport au phénol qui possède un seul hydroxyle.

La place des hydroxyles modifie la toxicité. Avec deux hy-

droxyles, la position ortho donne le corps le plus toxique, la position meta celui qui l'est moins. De même avec trois hydroxyles : la phloroglucine qui les possède tous trois en position meta (1.3.5.) est moins toxique que le pyrogallol dans laquelle ils sont en position ortho les uns par rapport aux autres (1.2.3.)

Les homologues des phénols sont généralement moins toxiques que le phénol correspondant, et le sont d'autant moins que le poids moléculaire des groupes alkyliques substitués est plus élevé. Quand la substitution est faite par un méthyle (crésols), le dérivé para présente une toxicité voisine de celle du phénol, l'ortho vient ensuite, puis le meta qui est le moins toxique. Parmi les homolognes supérieurs, le thymol qui est un méthyl-propyl-phénol est beaucoup moins toxique que le phénol. De même pour les oxyphénols : l'orcine, homologne de la résorcine, est beaucoup moins toxique que celle-ci. Dans les homologues, les phénomènes d'excitation sont également beaucoup moins prononcés que dans le phénol correspondant, mais d'autre part les lésions irritatives sont plus accusées du côté des viscères ; la comparaison entre le phénol et le thymol est très probante à cet égard.

Les éthers des phénols comprennent deux groupes, les éthers alkyliques ou phénates de radicaux alcooliques et les éthers par union du phénol avec un acide. Tous ces éthers sont moins toxiques que le phénol correspondant. Parmi les éthers d'acides, les éthers-sulfates alcalins sont presque inactifs et représentent la forme la plus habituelle sous laquelle les phénols introduits dans l'organisme apparaissant dans les urines.

Le groupe des salols étant insoluble, l'absorption n'a lieu qu'après dédoublement dans le tube digestif et la toxicité devient fonction de la rapidité de ce dédoublement et de l'activité des corps composants.

Pour les éthers alkyliques, on pourrait penser au premier abord que la présence de radicaux alcooliques, tout en diminuant la toxicité, devrait atténuer aussi les phénomènes d'excitation de la molécule. Contrairement à cette hypothèse, le phénate de méthyle et celui d'éthyle provoquent un tremblement avec petites secousses très intense, dépassant même celui que produit le phénol. Dans le gaïacol au contraire, éther méthylique de la pyrocatéchine, les propriétés si excitantes de cet oxyphénol sont entièrement supprimées. Il est difficile de s'expliquer pourquoi l'excitation persiste et s'accentue même dans

certains éthers, tandis qu'elle disparait dans d'autres. Il est possible que les premiers regénèrent plus aisément du phénol dans l'organisme et que les phénomènes d'excitation soient dus à la présence de ce corps impressionnant peu à peu à l'état naissant les centres nerveux.

La présence dans la molécule d'un phénol de groupements alcooliques, aldéhydiques ou acides atténue la toxicité. Avec le groupement alcoolique (saligénine) l'excitation est également diminuée, tandis qu'avec le groupement aldéhydique (aldéhyde salicylique) le tremblement est très accusé. Ces groupements, du reste, s'oxydent dans l'organisme et passent à l'état de sel alcalin du groupement acide.

Avec le salicylate de soude, la dyspnée et les troubles cardiaques viennent se surajouter au tremblement et au collapsus ; ces symptômes dyspnéiques appartiennent déjà au benzoate. D'après Stokvis, l'homologue supérieur de l'acide salicylique se comporte de même, tandis que les isomères meta et para n'influencent pas le cœur.

Le gallate de soude avec un groupe CO. ONa possède trois hydroxyles phénoliques. Ces derniers occupent les positions qu'ils présentent dans le pyrogallol qui en dérive. L'acide gallique peut être considéré comme du pyragallol dont un H du noyau aromatique est remplacé par CO. OH, et l'acide salicylique comme du phénol avec la même substitution par CO. OH. Or, de même que nous avons vu le pyrogallol être moins toxique que le phénol, de même aussi l'acide gallique est moins toxique que l'acide salicylique. La toxicité de la molécule de pyrogallol diminue avec la présence du carboxyle ; les phénomènes d'excitation déjà très peu accusés avec cet oxyphénol disparaissent et l'action sur le sang s'atténue aussi.

Dans les dérivés amidés, le groupe NH^2 confère à la molécule une toxicité élevée. Le para-amidophénol est moins toxique que l'aniline ; à l'état de chlorhydrate, il l'est également moins que le phénol. Il ne provoque plus au même degré que lui le tremblement et les secousses spasmodiques, mais l'animal succombe tardivement avec une profonde altération du sang. La toxicité et l'influence sur le sang diminuent notablement dans les éthers du para-amidophénol, ainsi qu'avec des substitutions dans NH^2 par des radicaux alcooliques ou acides.

Après cette revue d'ensemble des modifications que ces di-

verses substitutions font éprouver à la molécule phénolique au point de vue de l'intensité et de la nature de l'action toxique, revenons sur l'influence des isoméries,

D'abord en ce qui concerne les isoméries de position, on peut considérer les dérivés ortho comme étant généralement le plus actifs, et les dérivés meta comme l'étant le moins. Pour les oxyphénols, en effet, la pyrocatéchine est la plus active, puis vient l'hydroquinone et enfin la résorcine. De même pour les oxyphénols à trois hydroxyles, la phloroglucine qui les possède en position meta les uns par rapport aux autres est moins toxique que le pyrogallol où ils sont en position ortho. Mais, d'autre part, si l'on compare la toxicité relative des crésols, on voit qu'il n'en est plus ainsi: l'isomère meta reste, il est vrai, le moins actif, mais c'est l'isomère para et non l'ortho qui le devient le plus. On pourrait peut-être expliquer ce fait en remarquant que dans les oxyphénols, les groupes isomériques sont des hydroxyles phénoliques, c'est-à-dire les éléments principaux de l'activité physiologique de la molécule ; tandis que dans les crésols, les groupes isomériques sont un hydroxyle et un méthyle, ce dernier représentant un élément peu actif au point de vue physiologique et dont la présence tend à atténuer la toxicité. On conçoit alors que l'atténuation soit plus marquée quand ce groupe occupe dans la molécule une place très voisine du groupe actif, comme dans la position ortho. En somme, quand les groupes isomériques contribuent tous deux à l'activité physiologique de la molécule, leur rapprochement paraît augmenter la toxicité de celle-ci ; quand au contraire l'un de ces groupes accentue la toxicité, tandis que l'autre l'atténue, leur rapprochement aurait pour effet de diminuer la toxicité générale de la molécule. Pour justifier cette hypothèse, il faudrait examiner la toxicité relative d'un grand nombre d'isomères.

Parmi les nombreuses isoméries de constitution, j'appellerai seulement l'attention sur celles qui se rattachent à la fonction de l'hydroxyle. Un exemple frappant est fourni par la comparaison des crésols avec l'alcool benzylique. Dans les premiers, l'hydroxyle fonctionne comme phénol, dans le second il fait partie d'un groupe alcoolique ; or comme je l'ai signalé en décrivant les effets de l'alcool benzylique, les propriétés et la toxicité sont très différentes. Un cas d'un autre genre se présente dans l'isomérie du para-amidophénol avec la phénylhydroxylamine qui a été étudiée par Lewin et dont j'ai dit quelques mots à propos des dérivés amidés.

Je dois enfin faire remarquer que dans l'étude des variations de la toxicité de la molécule de phénol il faut tenir compte de l'influence propre du groupe substitué. Si ce groupe est presque inactif, il diminuera la toxicité proportionnellement au poids qu'il introduit dans la molécule et aussi comme nous l'avons vu selon la place qu'il y occupe ; telle est généralement le cas pour les radicaux alkyliques. Si l'activité de ce groupe est faible par rapport à la fonction principale de la molécule, il atténuera la toxicité ; il en est ainsi pour les groupes acide, CO. OH, aldéhydique CO. H et alcoolique CH^2 OH par rapport à l'hydroxyle phénolique. Mais déjà ces groupes, surtout les deux derniers, peuvent modifier la nature de la toxicité. Enfin des groupes possédant une activité énergique tels que NH^2 et NO^2 font vivement sentir dans la molécule leur influence nocive spéciale. Je reviendrai sur ce sujet dans un mémoire ultérieur, après avoir étudié plusieurs substitutions qui n'ont pas été abordées dans ce travail[1].

Je rappelle en terminant que j'ai désigné sous le nom de toxicité moléculaire[2], la toxicité établie d'après les quotients des doses toxiques par les poids moléculaires. Les chiffres ainsi obtenus, sont proportionnels au nombre de molécules qui entrent dans la dose toxique. Dans le tableau ci-joint on trouvera la toxicité comparative des divers phénols exprimée d'une part par le nombre d'unités pondérales nécessaires pour produire la mort, d'autre part par le nombre de molécules correspondant au même résultat. On conçoit que la toxicité pondérale et la toxicité moléculaire puissent différer l'une de l'autre. En effet, pour une dose mortelle donnée, si le poids moléculaire du corps est bas, il entrera dans cette dose un nombre de molécules beaucoup plus considérable que si le poids moléculaire est élevé; la toxicité de chaque molécule sera par conséquent plus faible que dans le second cas.

Les recherches, un peu arides peut-être pour le lecteur, que nous avons poursuivies dans ce mémoire nous ont montré comment la toxicité de la molécule de phénol se modifie avec les

[1] Consulter sur l'influence des substitutions dans les molécules organiques : Schmiedberg : *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* 1885 XX. Uréthane ; Sur le groupe CO, OH. Nencki et Boutmy ibid. XXX. 1892. p. 300. Sur la valeur de l'hydroxyle ; Stolnikow : *Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd.* VII. 1884.

[2] P. Binet. Recherches sur quelques uréthanes. *Rev. méd. Suisse rom.* 1893. p. 549.

changements qu'elle éprouve ; elles apportent une contribution bien imparfaite à l'étude, si importante pour la biologie générale, des relations entre la constitution moléculaire des corps et leur action physiologique.

TOXICITÉ COMPARÉE DES PHÉNOLS POUR LE RAT.

Injection sous-cutanée.	Poids moléculaire	Dose toxique par kilogr.	Quotient en nombres entiers	Doses tox. relatives %		Degré de toxicité	
				pondérales	moléculaires	pondérale	moléculaire
Phénol	94	0,55	59	100	100	1,—	1,—
Benzène	78	25,—	3200	4545	5424	0,022	0,018
Oxyphénols							
Pyrocatéchine	110	0,22	20	40	34	2,50	3,—
Résorcine	110	0,45	41	82	70	1,22	1,43
Hydroquinone	110	0,33	30	60	51	1,67	2,—
Pyrogallol	126	0,65	51	118	86	0,85	1,16
Phloroglucine	126	1,20	95	218	161	0,46	0,62
Homologues.							
Ortho-crésol	108	0,65	60	118	102	0,85	0,98
Meta-crésol	108	0,90	83	164	141	0,61	0,71
Para-crésol	108	0,50	46	91	78	1,10	1,28
Thymol	150	1,70	113	309	192	0,32	0,52
Orcine	124	0,90	73	164	124	0,61	0,81
Ethers alkyliques.							
Anisol	108	3,75	347	682	588	0,15	0,17
Phénétol	122	3,75	308	682	522	0,15	0.19
Gaïacol	124	0,90	72	164	122	0,61	0,82
Groupements alcooliques, aldéhydiques et acides.							
Alcool benzylique	108	1,70	157	309	266	0,32	0,38
Saligénine	124	1,—	80	182	136	0,55	0,74
Aldéhyde benzilique	122	0,95	78	173	132	0,58	0,76
Acide benzoïque	122	1,80	148	327	251	0,31	0,40
Acide salycilique	138	0,75	54	136	92	0,73	1,09
Acide gallique	170	3,50	206	636	350	0,16	0,29
Dérivés amidés.							
Para-amidophénol	109	1,—	91	182	154	0,55	0,65

LÉGENDE EXPLICATIVE DU TABLEAU

La première colonne donne le poids moléculaire de chaque corps à l'état anhydre.

La deuxième colonne indique la dose mortelle minimale calculée par kilogramme d'animal.

La troisième colonne fournit les quotients des doses toxiques divisés par les poids moléculaires et exprimés en nombres entiers. Ces chiffres sont proportionnels aux nombres de molécules qui entrent dans chaque dose toxique. Leur comparaison permet d'établir la toxicité moléculaire.

Les colonnes 4 et 5 sont réunies sous la rubrique : Doses toxiques relatives %. Elles indiquent la dose toxique de chaque corps par rapport à celle du phénol comptée 100. Dans la colonne 4, il s'agit des doses pondérales ; on y trouve le nombre d'unités pondérales de chaque corps nécessaire pour produire la mort de l'unité de poids de rat, alors qu'il en faudrait 100 de phénol. Dans la colonne 5, il s'agit des doses moléculaires ; on y trouve le nombre de molécules de chaque corps nécessaire pour produire le même résultat, alors qu'il en faudrait 100 de phénol.

Les colonnes 6 et 7 sont groupées sous la rubrique : Degré de toxicité par rapport à celle du phénol prise pour unité. La colonne 6 donne le degré de toxicité pondérale, c'est-à-dire un chiffre qui exprime combien le corps cherché est plus ou moins toxique que ce phénol au point de vue de la dose ; la colonne 7, le degré de toxicité moléculaire, c'est-à-dire la même indication, mais au point de vue de la valeur toxique de la molécule.

Tableaux des expériences servant a établir les doses toxiques.

Sauf mention spéciale, les injections ont été faites par voie sous-cutanée. Les doses, proportionnelles au poids de l'animal, ont été calculées pour 100 gr. pour les cobayes et les rats ; pour 10 gr. pour les grenouilles.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
			Benzène. — *Rats blancs*. D. m. % * : 2,50-2,75.		
			a). En émulsion dans l'eau gommeuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	15 oct. 95.	162	200	120	Rien d'anormal.
			b). Injecté en nature.		
2.	16 »	160	1000	600	Rien d'anormal.
	18 »	»	4000	2450	Peu impressionné.
	22 »	»	—	—	Bien port. Abcès. On le tue.
3.	25 »	122	5000	4100	Tremblement et secousses. Mort qques heures après.
4.	24 »	105	3000	3000	Tremblement et secousses. Mort qques heures après.
5.	30 »	115	2250	2000	Excitation. Hématurie. Guérison.
	1 nov.	»	3500	3000	Tremblement et secousses. Mort après qques heures.
6.	14 »	120	3300	2750	Rien d'immédiat. Mort au bout de quelques heures.
			c). Dissout dans la vaseline liquide (parties égales).		
7.	25 oct. 95.	93	500	550	Rien d'anormal. Hématurie.
	28 »	»	1000	1100	» » »
	30 »	—	—	—	Bien portant. On le tue.

D. m. %, abréviation pour dose mortelle pour 100 gr. d'animal.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
	Phénol synthétique. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,05-0,06.				
			Solution aqueuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	23 sept. 93.	140	60	43	Collapsus. Guérison.
	26 »	—	90	64	Mort en collapsus après quelques heures.
2.	16 oct.	127	75	60	Mort après quelques heures.
3.	27 »	90	60	66	» » » »
4.	1 nov.	127	80	64	» » » »
5.	2 »	110	66	60	» » » »
6.	3 »	140	80	57	Mort de cachexie le deuxième jour.
7.	4 nov.	145	80	55	Mort en collapsus après quelques heures.
8.	23 »	120	54	45	Collapsus. Guérison.
	28 »	120	60	50	Mort en collapsus après quelques heures.
9.	28 »	110	55	50	Collapsus, guérison.
	5 déc.	»	60	55	» »
	9 »	»	66	60	» »
	12 »	»	55 péritoine.	50	» »
	14 »	»	66 »	60	Mort après quelques heures.
10.	5 »	147	73	50	Collapsus. Guérison.
	9 »	140	78,5	56	» »
	12 »	—	78 péritoine.	55	Mort après quelques heures.
11.	15 »	170	100	60	Collapsus. Guérison.
	20 »	—	110	65	Survie. Légère perte.
	26 »	—	120	70	Mort rapide (15 min.)
12.	7 »	165	91	55	Collapsus. Guérison.
	12 »	160	93	61	Mort trois heures après.
13.	13 »	125	73	58	Collapsus. Guérison.
	16 »	115	73	63	Mort après quelques heures.
14.	20 »	90	60	66	» » » »
	Phénol synthétique. — *Cobayes.* D. m. % : 0,045-0,055.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	18 oct. 93.	270	120	44	Collapsus. Guérison.
	21 »	—	»	»	Mort (péritoine ?)
2.	23 »	260	105	40	Collapsus. Guérison.
	26 »		»	»	Mort le troisième jour, d'un abcès ouvert dans le péritoine.
3.	20 »	255	120	48	Mort quelques heures après.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
4.	24 »	630	210	34	Collapsus. Guérison.
	30 »	—	250	40	» »
	3 nov.	—	300	47	» » Mort le 7, avec abcès.
5.	2 »	325	125	38	Collapsus. Guérison.
	6 »	—	140	42	» »
	9 »	300	170	56	Mort quelques heures après.
6.	7 »	390	160	40	Collapsus. Guérison.
	10 »	370	180	48	» »
	14 »	365	190	52	Mort de cachexie 20 h. après.
7.	14 «	445	200	45	Collapsus. Guérison.
8.	16 »	470	230	51	» »
	24 »	460	253	55	Mort après quelques heures.
9.	20 »	425	230	55	» » » »
10.	20 »	475	235	50	» » » »
11.	1 déc.	580	320	55	» » » »

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
	Phénol synthétique. — *Grenouilles rousses.*				D. m. °/o : 0,005-0,006.
	Solution aqueuse.				
	1re Série.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	26 oct. 93.	27	2,5	1	Faiblesse ataxique. Guérison.
	3 nov.	—	5	2	Faiblesse ataxique. Guérison.
2.	27 oct.	40	5	1,2	Faiblesse ataxique. Guérison.
	4 nov.	—	12	3	Faiblesse ataxique. Guérison.
	10 »	—	20	5	Inertie. Mort le cinquième jour.
3.	30 oct.	27	4	1,5	Faiblesse ataxique. Guérison.
	7 nov.	—	12	4,4	Inertie, guérison.
	11 »	—	13	5	Mort tardive le neuvième jour.
4.	14 »	28	17	6	Inertie, guérison.
	23 »	—	22	8	Mort le premier jour.
5.	17 nov.	27	22	8	Mort le premier jour.
6.	24 »	26	18	7	Mort le premier jour.
7.	25 »	27	16,5	6	Inertie, guérison.
	4 déc.	—	19	7	Mort 4 heures après. (Nerfs et muscles inexcitables.)
8.	5 »	40	24	6	Mort le premier jour.
9.	7 »	68	34	5	Inertie pendant trois jours. Guérison.
	16 »	—	41	6	Mort le premier jour.
	2me Série. Grenouilles amaigries, faibles.				
10	12 juin 94.	20	8	4	Période prolongée d'ataxie tétanique. Survie.

N°	Date	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
11.	12 »	20	5	2,5	Mort le lendemain.
12.	18 »	18	7	4	Mort le cinquième jour.
	3me Série. Grenouilles récentes, vigoureuses. D. m. p. 10 : 0,0025-0,0065.				
1.	28 sept 94.	24	4,8	2	Inertie. Guérison.
	1 oct.	—	6	2,5	Mort après quelques heures.
2.	2 »	55	5,5	1	Inertie ataxique. Guérison.
	5 »	—	8,3	1,5	» » »
	10 »	—	10	2,5	» » »
	17 »	—	16,5	3	» » «
	31 »	—	20	3,6	» » »
	10 nov.	—	—	—	Eschare. On la tue.
3.	3 oct.	22	4,4	2	Inertie. Guérison.
	10 »	—	5	2,5	» »
	31 »		10	4,5	Inertie. Mort le quatrme jour.
4.	19 »	40	10	2,5	Inertie. Guérison.
	23 «	—	14	3,5	» »
	31 »	—	20	5	» »
	10 nov.	—	—	—	Eschare. On la tue.
5.	10 »	26	10	3,9	Inertie. Guérison.
	20 »	—	—	—	Eschare. On la tue.
6.	20 »	30	20	6,7	Mort après quelques heures.
7.	13 »	24	15	6,2	Inertie. Guérison.
	20 »	—	—	—	Eschare. On la tue.

Phénol synthétique. — *Grenouilles vertes.* D. m. % : 0,001-0,0015.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
	1re Série (récentes).				
1.	23 sept. 93.	42	6	1,4	Mort le premier jour.
2.	29 »	38	4,8	1,3	Mort le troisième jour.
3.	30 »	64	6	0,9	Guéris. apr. 3 jours d'inertie.
4.	2 oct.	56	6,7	1,2	Mort le troisième jour.
5.	4 »	27	3,6	1,3	Guéris. après 2 jours d'inertie.
	13 »	—	4,2	1,5	Mort le troisième jour.
6.	7 »	30	4,8	1,6	Mort le deuxième jour.
	2me Série (récentes).				
7.	16 sept. 94.	67	10	1,5	Mort le premier jour.
8.	16 »	45	4,5	1	Faiblesse ataxique. Guérison.
	21 »	—	6,7	1,5	Mort le premier jour.
9.	13 nov.	44	10,	2,3	Mort le deuxième jour.

Pyrocatéchine. — *Rats blancs*. D. m. % : 0,02-0,025.
Solution aqueuse.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 grr	Résultats.
			Milligr.	Milligr.	
1.	19 mars 94.	165	17	10	Peu impressionné.
	20 »	—	25	15	Tremblement. Survie.
	21 »	—	35	21	Mort au bout de 25 minutes.
2.	22 »	150	30	20	Collapsus trémulé. Guérison après 40 minutes.
	24 »	—	37,5	25	Mort dans collapsus 35 minutes après.
3.	31 »	175	35	20	Survie après état grave.
	3 avril	—	44	25	Mort en 15 minutes.
4.	23 nov. 95.	135	34	25	Tremblement. Collapsus. Mort en 30 minutes.

Pyrocatéchine. — *Cobayes*. D. m. % : 0,02-0,025.
Solution aqueuse.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
			Milligr.	Milligr.	
1.	27 fév. 94.	460	60	13	Tremblement. Guérison.
	3 mars	—	70	15	» »
	5 »	—	92	20	Collapsus. Guérison au bout de 2 heures.
	8 »	450	110	24	Mort au bout de 30 minutes.
2.	9 »	310	62	20	Mort après 50 minutes.
3.	21 avril 94.	315	50	16	Collapsus trémulé. Guérison après 1 1/4 h.
	24 »	—	63	20	Tremblem. Guérison rapide.
	25 »	—	65	20	» » »
	30 »	—	78	25	Mort après 1 à 2 heures.
4.	1 mai	335	67	20	Mort au bout de 1 heure.
5.	2 »	300	30	10	Peu impressionné.
	4 »	—	45	15	Tremblement. Guérison.
	8 »	—	60	20	Mort qques heures plus tard. (après s'être relevé du collapsus).

Pyrocatéchine. — *Grenouilles rousses*. D. m. pour 10 : 0,002.
Solution aqueuse.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultats.
			Milligr.	Milligr.	
[illegible]	27 fév. 94.	22	5	2,3	Survie après inertie prolong.
[illegible]	3 mars	20	10	5	Mort le premier jour.
[illegible]	5 »	15	6	4	Inertie. Guérison.
	7 »	—	8	5,3	» »

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
	13 mars	—	9	6	Mort tardive.
4.	6 »	18	9	5	Inertie. Guéris. apr. 2 jours.
	12 »	—	11	6	Mort au bout de 1 ½ heure.
5.	9 »	30	12	4	Mort le deuxième jour.
6.	12 »	39	12	3,1	» » »
7.	14 »	30	9	3	» » »
8.	15 »	32	6,5	2	» » »
9.	16 »	35	3,5	1	Inertie ataxique. Guérison.
	20 »	—	5,3	1,5	Mort le premier jour.
10.	17 »	21	4,5	2,1	Mort le troisième jour.
11.	21 »	30	4,5	1,5	Survie après inertie prolong.
	27 »	—	6	2	Mort le premier jour.
12.	19 »	20	4	2	Survie après inertie prolong.
	27 »	—	5	2,5	Mort tardive 5 jours après.
Autre Série.					
13.	3 oct. 94.	40	6	1,5	Inertie. Guérison. Mort tardive 5 jours après.
14.	13 »	30	6	2	Inertie. Guérison.
	19 »	—	7,5	2,5	Mort le premier jour.

Pyrocatéchine. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,001-0,002.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	1 oct. 94.	35	5,3	1,5	Inertie. Guérison.
	6 »	—	7	2	Mort après quelques heures.
2.	1 »	65	6,5	1	Mort le deuxième jour.
3.	10 »	40	8	2	Mort le premier jour.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
	Résorcine. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,04-0,05.				
	Solution aqueuse.		Milligr.	Milligr.	
1.	18 déc. 94.	125	150	120	Collapsus tétanique. Mort rapide (5 min.).
2.	18 »	90	50	55	Survie (perte probable).
	22 »	—	60	66	Mort en 20 minutes.
3.	27 »	190	120	63	Mort en 30 minutes.
4.	28 »	115	69	60	Mort en 20 minutes.
5.	29 »	135	74	55	Mort en 15 minutes.
6.	9 janv. 94,	120	50	41,5	Trémulation. Collapsus. Guérison.
	13 »	—	54	45	Mort en 50 minutes.
7.	10 »	70	30 péritoine.	43	Mort rapide.
8.	30 déc. 93.	145	72,5	50	Mort en 30 minutes.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
9.	3 janv. 94.	115	52	45	Survie apr. collaps. prolong.
	8 »	112	52	46	Mort 1 heure env. après.
10.	5 »	220	88	40	Mort après 1 heure.
11.	6 »	120	50	41,6	Survie apr. collaps. trémulé.
	10 »		50	41,6	» » » »
	16 »		55	45	» » » »
	20 »	125	62	50	Mort.

Résorcine. — *Cobayes.* D. m. % . 0,04-0,05.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	29 déc. 93.	260	117	45	Trémulation. Collapsus. Guérison.
	3 janv. 94.	280	140	50	Mort en 30 minutes.
2.	4 »	290	130	45	Mort entre 30 à 60 minutes.
3.	2 »	300	120	40	Tremblement. Guérison.
	6 »	330	148	45	Mort en 20 minutes.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.

Résorcine. — *Grenouilles rousses.* D. m. pour 10 : 0,002.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	18 déc. 93.	25	25	10	Mort le premier jour.
2.	19 »	28	20	7	Mort le cinquième jour.
3.	20 »	35	28	8	Mort le premier jour.
4.	22 »	29	20	7	Mort le cinquième jour.
5.	26 »	25	15	6	Mort le quatrième jour.
6.	28 »	35	17	5	Mort le cinquième jour.
7.	5 janv, 94.	27	10	4	Mort le troisième jour.
8.	8 »	27	5	2	Mort le huitième jour.
9.	11 »	40	4	1	Survie.
10.	13 »	24	7,2	3	Mort le cinquième jour.
11.	2 fév.	21	4,2	2	» « »
12.	2 »	24	2,4	1	Survie.
13.	6 »	31	4,6	1,5	Survie.
14.	28 oct.	15	3	2	Mort après quelques heures. (Autre série.)

Résorcine. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,001-0,0015.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
.	18 sept. 94.	31	3,1	1	Inertie. Guérison.
	24 »	—	4,6	1,5	Mort après quelques heures.
.	18 »	80	4	0,5	Trémulation. Guérison.
	22 »	—	8	1	Inertie. Mort.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
3.	19 sept. 84	42	4,2	1	Trémulation. Guérison.
	26 »	—	5,5	1,3	Inertie. Guérison.
	29 »	—	6,3	1,5	Mort après quelques heures.
4.	22 »	42	6,3	1,5	» » » »
5.	24 »	72	7,2	1	» » » »

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
	Hydroquinone. — *Rats blancs.* D. m. % 0,03-0,035. Solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	5 fév. 94.	200	75	37	Mort très rapide en quelques minutes.
2.	7 »	215	30	14	Rien d'anormal.
	9 »	—	50	23	Tremblement. Guérison en 1 ½ heure.
	12 »	—	65	30	Tremblement. Guérison en 1 ½ heure environ.
	14 »	—	75	35	Collapsus trémulé. Mort en 20 minutes.
3.	13 »	200	60	30	Mort qques heures après.
4.	14 »	115	30	26	Collapsus trémulé. Guérison en 1 ¼ heure.
	17 »	—	35	30	Collapsus trémulé. Guérison en 1 ¼ heure.
	19 «	—	40	35	Mort en 25 minutes.
	Hydroquinone. — *Cobayes.* D. m. % . 0,03. Solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	12 fév. 94.	325	65	20	Peu impressionné.
	13 »	—	80	25	Tremblement. Survie.
	16 »	—	98	30	Mort en 25 minutes.
2.	17 »	325	80	25	Survie après état grave.
	19 »	—	98	30	Mort en 50 minutes.
3.	11 nov. 95.	520	115	30	Tremblement. Collaps. Mort en 35 minutes.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
	Hydroquinone. — *Grenouilles rousses.* D. m. pour 10 : 0,001-0,002. Solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	7 fév. 94.	24	2	0,8	Rien d'anormal.
	9 »	—	3	1,2	Légère faiblesse.
	10 »	—	5	2,3	Faiblesse ataxique.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
	16 fév. 94	—	7	3	Survie après inertie prolong.
2.	12 »	30	9	3	» » » »
3.	17 »	24	9,5	4	Amélioration, puis mort très tardive.
4.	20 »	25	12	5	Mort.
5.	21 »	22	11	5	Mort le deuxième jour.
6.	23 »	20	10	5	Mort le quatrième jour.
7.	29 mars	30	12	4	Mort le troisième jour.
8.	29 »	32	9,5	3	Mort le troisième jour.
9.	5 avril	20	4	2	Mort le premier jour.
10.	2 »	30	6	2	Mort le quatrième jour.
11.	2 »	30	7,5	2,5	Mort le deuxième jour.
12.	4 »	35	5,2	1,5	Mort le premier jour.
13.	6 »	27	3	1	Survie après inertie prolong.
14.	9 »	22	2,2	1	Survie.
	14 »	—	3,3	1,5	»
	17 »	—	4,4	2	Mort le premier jour.
15.	10 »	27	3	1,1	Survie.
	14 »	—	4,1	1,5	Mort le premier jour.
16.	17 »	30	3	1	» » »
Autre Série (été)					
17.	13 oct. 94.	44	6,6	1,5	Inertie. Guérison.
	19 «	—	9	2	Mort le deuxième jour.
18.	27 sept.	37	7,4	2	Mort le premier jour.

Hydroquinone. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,0015-0,002.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	26 sept. 94.	37	5,5	1,5	Mort environ 20 h. après.
2.	26 «	24	3,6	1,5	Inertie. Guérison.
	29 »	—	4,8	2	Inertie prolongée. Mort le troisième jour.
3.	29 »	55	5,5	1	Inertie. Guérison.
	5 oct.	—	8,2	1,5	Inertie prolongée. Mort le quatrième jour.
4.	27 sept.	30	6	2	Mort le premier jour.
5.	10 oct.	34	5	1,5	Inertie. Guérison.
	15 »	—	6,8	2	Mort le troisième jour.

N°	Date.	Poids en gr,	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.

Pyrogallol. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,06-0,07.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	23 avril 95.	130	65	50	Rien d'anormal.
	26 »	122	85	70	Collapsus dont il se remet. Mort tardive 45 h. après.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
2.	24 avril 95	175	180	100	Mort dans le collapsus quelques heures après.
3.	29 »	137	80	58	Faiblesse av. secousses. Mort tardive le quatrième jour.
4.	3 mai	130	65	50	Légère faiblesse.
	11 »	128	77	60	Quelques secousses sans collapsus. Guérison.
	15 »	135	100	74	Faiblesse avec petites secousses. Mort tardive 48 h. apr.

Pyrogallol. — *Cobayes*. D. m. % : 0,11 à 0,12.

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	7 août 95.	520	260	50	Rien d'anormal. Mort tardive deux jours après avec vaste abcès sous-cutané. Décollement de la peau.
2.	7 »	510	510	100	Peu impressionné.
	13 »	475	1000	210	Collaps. Mort qques hres après.
3.	15 »	300	450	150	» » » » »
4.	24 »	730	880	120	» » » » »
5.	26 »	465	140	30	Rien d'anormal.
	28 «	»	230	50	Peu impressionné.
	1 sept.	»	370	80	Légères faiblesse avec quelques secousses. Mort tardive 1 ½ jour après.
6.	20 nov.	400	400	100	Peu impressionné.
	25 «	345	—	—	Amaigrissement.
	3 déc.	340	—	—	Bien portant. Quelques indurations.

N°	Dose.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultats.

Pyrogallol. — *Grenouilles rousses* (récentes). D. m. pour 10 : 0,002-0,0025

Solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	25 avril 95.	31	5	1,6	Peu impressionné.
	3 mai	—	S	2,5	Faiblesse. Mort le doux. jour.
2.	25 avril	26	5	1,9	Légère faiblesse.
	3 mai	—	8	3,2	Faiblesse. Mort le prem. jour.
3.	26 avril	37	10	2,7	» » » »
4.	26 «	25	20	8	Inertie. Mort le prem. jour.
5.	1 mai	22	10	4,5	» » » »
6.	2 »	25	6	2,4	» » » »
7.	4 »	25	8	3,2	» » » »

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
8.	6 mai 95	35	6,5	1,8	Faiblesse. Guérison.
	11 »	—	8	2,3	Mort le deuxième jour.
9.	4 »	24	7	2,9	Mort le premier jour.
10.	6 »	20	4	2	Mort le deuxième jour.
11.	6 »	40	7	1,8	Faiblesse. Guérison.
	11 »	—	9	2,2	Mort le troisième jour.
Autre Série (-té).					
12.	6 juil. 95.	35	20	6	Mort après quelques heures.
13.	9 »	18	5	2,8	Mort le deuxième jour.
14.	11 »	22	3.5	1.6	Rien d'anormal. Bien portante le sixième jour.
15.	6 »	15	20	13	Mort après quelques heures.
16.	9 »	16	10	6	» » « »
17.	13 »	21	4	2	Légère faiblesse. Guérison.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
Pyrogallol. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,003-0,005. Solution aqueuse.					
1re Série.					
			Milligr.	Milligr.	
1.	3 juil. 95.	18	10	5,5	Faiblesse ataxique. Mort tardive le cinquième jour.
2.	4 »	25	50	20	Mort après quelques heures.
3.	8 »	36	10	2,8	Faiblesse ataxique. Mort le deuxième jour.
4.	8 »	15	5	3,3	Mort tardive le cinq. jour.
5.	10 »	22	5	2,3	Légère faiblesse. Guérison.
2me Série.					
6.	10 août	23	6	2,7	Faiblesse ataxique. Guérison.
	14 »	»	8	3,5	» » »
	19 »	»	10	4,3	» » »
	24 »	»	15	6,5	Mort 4 à 5 heures après.
7.	10 »	43	10	2,3	Faiblesse ataxique. Guérison.
	14 »	»	13	3	» » »
	19 »	»	20	4,6	Mort le lendemain.
8.	10 »	30	7,5	2,5	Faiblesse ataxique. Guérison.
	14 »	»	9	3	» » »
	19 »	»	15	5	Mort le lendemain.
9	24 »	32	16	5	Mort quelques heures après.
10	24 »	50	20	4	Inertie. Mort le quatr. jour.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p^r 100 gr.	Résultats.
	Phloroglucine. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,15-0,16, soit 0,12 anhydre.				
	Solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	12 juin 94.	200	150	70	Rien d'anormal.
	14 »	»	250	125	» »
	16 »	»	400	200	Mort.
2.	19 »	75	120	150	Survie.
	22 »	80	160	200	Mort.
3.	6 déc.	150	200	130	Rien d'anormal.
	10 »	—	250	160	Mort après quelques heures.
4.	11 »	120	180	150	» » » »
	Phloroglucine. — *Cobayes.* D. m. % : 0,10-0,12, soit 0,085 anhydre.				
	Solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	13 juin 94.	260	100	40	Rien d'anormal. Bien portant dans la suite.
2.	6 déc.	380	400	105	Mort le surlendemain.
3.	14 »	335	270	80	Peu impressionné.
	18 »	325	300	95	Légère faiblesse.
	31 »	260	—	—	Mort de cachexie tardive (12 jours après).
4.	2 janv. 95.	285	350	120	Mort après quelques heures.
	Orthocrésol (fus. 31°). — *Rats blancs.* D. m. % : 0,065.				
	Dans l'eau légèrement alcoolisée [1].				
			Milligr.	Milligr.	
1.	21 nov. 94.	150	75	50	Collapsus. Guérison.
	24 »	145	100	70	» »
	28 »	140	150	107	Mort après quelques heures.
2.	29 »	140	120	90	» « « «
3.	1 déc.	125	90	72	Mort au bout de 2 heures.
4.	11 nov 95.	120	78	65	Collapsus. Mort après quelques heures.
5.	12 »	115	63	55	Collaps. prolongé. Guérison.
	16 »	122	79	65	Collapsus dont il se remet. Mort tardive le deux. jour.

[1] La solution employée étant d'environ 0,30 à 0,40 alcool pour 3 cc. eau pure ou gommeuse. Les crésols formaient avec ce véhicule tiédi un liquide légèrement opalescent après vive agitation.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p° 100 gr.	Résultats.
	Orthocrésol (fus. 31°). — *Cobayes*. D. m. % : 0,035-0.04. Dans l'eau légèrement alcoolisée.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	22 nov. 94.	265	100	38	Mort au bout de 1 ½ heure.
2.	23 «	335	50	15	Légère faiblesse.
	26 »	300	75	25	Collapsus. Guérison.
	30 »	290	100	34	» »
	1 déc.	—	—	—	Abcès. On le tue.
3.	1 »	375	110	30	Collapsus léger. Guérison.
	4 »	300	150	41	Collapsus grave. Mort une trentaine d'heures après.
	Metacrésol (liq.). — *Rats blancs*. D. m. % : 0,09. *a)*. Dans l'eau légèrement alcoolisée.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	22 sept. 94.	155	200	130	Collapsus. Mort après quelques heures.
2.	24 »	155	150	100	Mort au bout de 24 heures.
3.	26 »	160	80	50	Collapsus. Guérison.
	29 »	160	110	70	» »
	4 oct.	145	150	100	Mort après quelques heures.
4.	2 »	150	100	70	Collapsus. Guérison.
	6 »	154	140	90	Mort environ 24 h. après.
	b). En émulsion dans l'eau gommeuse.				
5.	16 sept. 94.	138	110	80	Collapsus avec petites secousses. Guérison.
	20 »	130	140	107	Collapsus. Mort au bout de quelques heures.
	Metacrésol (liq.). — *Cobayes*. D. m. % 0,03-0,04. Dans l'eau légèrement alcoolisée.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	29 sept. 94.	280	150	53	Mort après quelques heures.
2.	1 oct.	315	100	21	» » » »
3.	3 »	305	60	20	Peu impressionné.
	5 »	285	100	35	Collapsus. Guérison.
	10 »	285	120	42	Mort après quelques heures.
	Paracrésol (fus. 36°). — *Rats blancs*. D. m. % : 0,05. Dans l'eau légèrement alcoolisée.				
			Milligr.	Milligr.	
1	12 oct. 94.	145	115	80	Collapsus. Mort après quelques heures.
2	15 »	125	60	50	Collapsus. Mort après quelques heures.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
3.	16 oct. 94	115	25	21	Légère faiblesse.
	20 »	105	35	30	Collapsus. Guérison.
	1 nov.	115	45	39	» »
	5 »	119	70	60	Mort le surlendemain.
4.	6 nov.	165	80	50	Mort après env. 30 heures.
5.	12 »	150	60	40	Légère faiblesse.
	16 »	135	80	60	Mort au bout de 17 heures.

Paracrésol (fus. 36°). — *Cobayes.* D. m. °/o : 0,02-0,03.

Dans l'eau légèrement alcoolisée.

			Milligr.	Milligr.	
1.	17 oct. 94.	250	50	20	Mort au bout de 17 heures.
2.	18 »	325	32	10	Rien d'anormal.
	22 »	—	50	15	» »
	1 nov.	340	70	20	Légère faiblesse ; secousses.
	5 »	—	100	30	Collapsus. Guérison.
	7 »	—	—	—	Bien portant. On le tue.
3.	10 »	435	130	30	Collapsus. Mort après 20 h.
4.	13 »	400	120	30	» » » 25 »

Thymol. — *Rats blancs.* D. m. °/o : 0,17.

a). En émulsion dans l'eau gommeuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	20 sept. 95.	164	165	100	Rien d'anormal.
	21 »	»	350	210	» »
	23 »	»	1000	—	Mort avec abcès. Résorption très incomplète du thymol.
2.	26 »	130	1500	—	Mort. Résorpt. très incompl·

b). En solution dans la vaseline liquide.

3.	10 oct. 95.	102	500	500	Faiblesse. Mort après quelques heures.
4.	11 »	127	350	275	Faiblesse. Mort après quelques heures.
5.	12 »	126	160	127	Rien d'anormal.
	16 »	115	230	200	Collapsus tardif sans secousses. Mort au bout de 8 h.
6.	17 »	120	200	166	Faiblesse. Mort après quelques heures.
7.	19 »	145	200	140	Légère faiblesse. Guérison.
	22 »	145	230	160	» » »
	8 nov.	137	—	—	Bten portt. Abcès. On le tue.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 g..	Résultats.
	Orcine. — *Ruts blancs.* D. m. % : 0,10, soit 0,09 anhydre. En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	15 déc. 94.	125	200	160	Mort dans le collapsus au bout de 1 heure.
2.	15 »	185	100	54	Collapsus. Guérison.
	18 »	170	120	70	» »
	21 »	170	150	90	» »
	27 »	—	180	102	Mort après quelques heures.
3.	29 »	125	125	100	Mort au bout de 4 heures.
4.	9 nov. 95.	132	105	80	Rien d'anormal.
	12 »	128	128	100	Collapsus avec tremblement. Guérison.
	16 »	129	155	120	Collapsus prolongé dont il se relève. Mort le lendemain.
	Orcine. — *Cobayes.* D. m. % : 0,06 à 0,07, soit 0,06 anhydre. En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	4 janv. 95.	295	180	60	Collapsus. Mort après quelques heures.
2.	5 »	270	80	30	Collapsus. Guérison. — Mort tardive de cachexie 18 jours après.
	10 »	235			
3.	11 »	420	150	35	Tremblement. Survie.
	14 »	410			Bien portant.
	19 fév.	295			Amaigrissement.
	7 mars	250			Mort de cachexie progressive 45 jours après l'injection. Pas d'abcès.
4.	20 fév.	350	175	50	Collapsus. Guérison.
	4 mars	345	225	65	(Légère perte). Idem.
	7 »	340	255	75	Collapsus. Mort après environ 2 heures.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultats.
	Orcine. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,0065, soit 0,006 anhydre. En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	29 déc. 94.	55	30	6,7	Mort après le troisième jour.
2.	4 janv. 95.	40	20	5	Inertie prolongée jusqu'au quatorzième jour. Mort.
3.	5 »	70	10	1,4	Faiblesse ataxique. Survie.
4.	16 sept.	39	20	5	» » »

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultats.
	23 sept. 95	»	25	6,3	Inertie trémulée. Guérison.
	1 oct.	»	30	7,7	Inertie. Mort le trois. jour.
5.	17 sept.	37	30	8	Inertie prolongée. Mort le quatrième jour.
6.	1 oct.	52	34	6,5	Inertie prolongée. Mort le quatrième jour.

Oreine. — *Grenouilles rousses.* D. m. pour 10 : 0,0051-0,0055, soit 0,0045-0,005 anhydre.

En solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	4 janv. 95:	37	20	5,4	Inertie prolong. jusqu'au huitième jour. Mort.
2.	7 »	41	30	7,3	Inertie prolong. jusqu'au quatrième jour. Mort.
3.	11 »	30	10	3,3	Faiblesse ataxique. Survie.
	16 fév.	»	15	5	Inertie. Guérison. Mort tardive 15 jours après.
4	12 janv.	37	15	4	Faiblesse ataxique. Survie.
	16 fèv.	»	20	5,4	Inertie prolongée. Mort le sixième jour.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
	Anisol (phénate de méthyle). — *Rats blancs.* D. m. % : 0,35 à 0,40.				
	a). Dissout dans l'alcool aqueux.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	14 juin 95.	85	90	105	Rien d'anormal.
	15 »	—	150	176	Collapsus sans secousses. Guérison.
	18 »	90	180	200	Collapsus av. secousses rares. Mort après quelques heures.
2.	14 »	145	90	62	Rien d'anormal.
	18 »	—	300	200	Collapsus av. secousses rares. Mort après quelques heures.
3.	20 «	92	90	100	Rien d'anormal.
	24 »	103	160	160	Collapsus dont il se remet. Mort tardive le deux. jour.
4.	30 »	75	140	180	Collapsus. Mort après quelques heures.
5.	29 »	120	170	140	Collaps. sans secousses. Guérison.
	2 juil.	127	—	—	Bien portant, sauf abcès.
	b). En émulsion dans l'eau gommeuse.				
6.	9 août.	170	450	260	Tremblement généralisé. Guérison.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
	12 août 95	»	600	350	Mort au bout d'une heure.
7.	13 »	130	400	300	Tremblement. Guerison.
	16 »	125	500	400	» »
	19 »	130	600	460	Tremblement. Mort tardive 25 h. après l'injection.
8.	19 »	140	500	360	Tremblement. Guérison.
	23 »	140	600	430	Tremblement. Mort tardive environ 30 heures après.

Phénétol (phénate d'éthyle). — *Rats blancs*. D. m. % : 0.35 à 0.40.

a). En solution dans l'alcool aqueux.

			Milligr.	Milligr.	
1.	29 juin 95.	115	150	130	Collaps. alcoolique. Guérison.
2.	2 juil.	127	150	110	» » »
	6 »	132	185	140	Mort dans le collaps. alcool.
3.	2 »	100	80	80	Ebriété. Guérison.
	5 »	»	120	120	Mort dans le collaps alcool.
4.	8 »	117	130	110	Collaps. alcoolique. Guérison.

b). En émulsion dans l'eau gommeuse.

5.	9 »	120	150	130	Tremblement. Guérison.
	13 »	»	300	260	Tremblem. Collaps. Guérison.
6.	11 »	112	200	180	» » »
	16 »	126	380	300	« » »
	7 août.	190	500	250	» » »
	12 »	200	640	320	» » »
	15 »	190	760	400	» » Mort au bout de 15 minutes.
7.	6 »	123	500	400	Tremblem. Collaps. Mort au bout de 2 heures.
8.	8 »	155	540	350	Tremblement. Collapsus dont il se relève. Mort tardive environ 20 heures après.

Gaïacol (liq. ordin.) — *Rats blancs*. D. m. % ; 0,10 ?

			Milligr.	Milligr.	
1.	11 mai 94.	190	100 (Eau alcoolisée).	52	Faiblesse. Survie.
	15 »	»	300 (Huile d'olives).	150	Mort dans le collapsus.
2.	11 »	200	50 (Eau alcoolisée).	25	Rien d'anormal.
	14 »	»	200 (Eau alcoolisée).	100	Collapsus. Survie.
	16 »	»	250 (Huile d'olives).	125	Collapsus. Survie.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p° 100 gr.	Résultats.
	18 mai 94	»	300 (Alcool pur).	150	Rien d'anormal.
	23 »	»	500 (Eau alcoolisée).	250	Mort dans le collapsus.
3.	22 »	175	260 (Alcool pur),	150	Rien d'anormal.
	24 »	»	260 (Eau alcoolisée).	150	Collapsus. Survie.
	27 »	»	350 (Eau alcoolisée).	200	Mort dans le collapsus.
4.	7 juin.	200	100 (Eau faibl' alcoolisée).	50	Collapsus. Survie.
	12 »	»	150 (Eau faibl' alcoolisée).	75	Mort dans le collapsus.
5.	12 »	155	120 (Eau faibl. alcoolisée).	80	Collapsus. Survie.
	16 »	»	150	100	Collapsus. Survie. Abcès.

Gaïacol syuthét. crist. — *Rats blancs.* D. m. °/₀ : 0,09.
En émulsion dans l'eau gommeuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	28 sept. 95.	98	100	100	Collapsus. Mort après quelques heures.
2.	2 oct.	125	90	70	Collapsus avec légères secousses rares. Guérison.
	7 »	122	110	90	Collapsus. Mort après quelques heures.
3.	21 »	160	110	70	Collaps. sans secousses. Guér
	25 »	151	135	90	» » » »
	29 »	150	150	100	Collapsus prolongé avec très faibles et rares secousses. Guérison.
	8 nov.	130	—	—	Bien port. Abcès. On le tue.
4.	8 »	122	110	90	Collapsus. Mort 2 h. après.

Gaïacol (liq. ordin.). — *Cobayes.* D. m. °/₀ : 0,06?
Mêlé à de l'eau alcoolisée.

			Milligr.	Milligr.	
1.	25 mai 94.	425	430	100	Mort dans le collapsus.
2.	27 »	245	250	100	» » »
3.	30 »	265	150	56	» » »
4.	2 juin.	235	70	30	Collapsus. Survie.
	6 »	»	100	42	Mort dans le collapsus.
5.	16 »	260	100	40	Collapsus. Survie.
	18 »	»	150	58	» »
	20 »	»	200	80	Mort dans le collapsus.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultats.
	Gaïacol synthét. crist. — *Cobayes.* D. m. % : 0,06.				
	En émulsion dans l'eau gommeuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	26 sep. 95.	257	260	100	Collapsus dont il se relève. Mort tardive 18 h. après.
2.	28 »	295	180	60	Collapsus dont il se relève. Mort tardive le deux. jour.
3.	1 oct.	250	125	50	Collaps. sans secousses. Guérison.
	7 »	268	175	65	Collapsus dont il se relève. Mort tardive le deux. jour.
	Alcool benzylique. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,17.				
	En émulsion dans l'eau gommeuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	21 mai 95.	162	100	62	Rien d'anormal.
	27 »	175	150	86	Pas de secousses. Guérison.
2.	28 »	150	150	100	» » »
	31 »	155	180	120	» » »
3.	30 »	175	190	110	» » »
4.	26 août.	133	200	150	Faiblesse. Mort tardive le deuxième jour.
5.	28 »	130	300	230	Collaps. sans secousses. Mort au bout de quelques heures.
6.	29 »	173	180	100	Peu impressionné.
	14 sept.	200	260	130	Légère faiblesse; pas de secousses.
	18 »	»	300	150	Faiblesse ébrieuse. Guérison.
	21 »	»	340	170	» » »
	25 »	»	—	—	Bien portant. On le sacrifie.
7.	29 août	160	190	120	Très légère faiblesse.
	14 sept.	175	250	143	Faiblesse ébrieuse. Guérison.
	18 »	160	300	190	Collaps. sans secousses. Mort après quelques heures.
8.	23 »	140	240	170	Collaps. sans secousses. Mort au bout de quelques heures.
	Saligénine. — *Cobayes.* D. m. % 0,095-0,10.				
	En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1	5 mars 95.	317	150	48	Légère faiblesse. Guérison.
	8 »	—	300	96	Collapsus. Mort après quelques heures.
2	18 avril	450	300	66	Légère faiblesse.
	20 »	425	350	82	Faiblesse. Légères secousses.
	23 »	420	450	107	Collapsus. Mort 3 h. après.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose p^r 100 gr.	ésultats.
	Saligénine. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,10.				
			En solution aqueuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	11 mars 95.	140	85	60	Collapsus. Guérison.
	14 »	»	120	85	» »
	20 »	148	150	100	» »
	29 »	165	200	120	Collapsus. Mort après quelques heures.
2.	22 »	175	170	100	Collapsus. Mort après quelques heures.
3.	16 avril.	115	103	90	Collapsus. Guérison.
	20 »	113	120	100	Collapsus. Mort après quelques heures.
	Aldéhyde salicylique. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,09 à 0,10.				
			a). Dissout dans l'alcool aqueux.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	7 mai 95.	165	150	90	Collapsus dont il se remet. Mort tardive au bout d'environ 10 à 15 heures.
2.	9 »	105	90	90	Mort dans le collapsus au bout d'une heure.
3.	10 »	160	80	50	Collaps. peu profond. Guéris.
	16 »	155	110	71	Mort dans le collapsus au bout de 1 ½ heure. (Alcool).
4.	17 »	135	80	60	Collapsus profond. Guérison.
	21 »	»	90	66	Mort dans le collapsus au bout de 40 minutes. (Alcool).
			b). En émulsion dans l'eau gommeuse.		
5.	21 août 95.	110	110	100	Trémulation généralisée. Mort au bout de 50 minutes.
6.	22 »	130	105	80	Tremblement. Guérison.
	27 »	105	120	114	Mort rapide en 15 minutes.
7.	14 »	175	130	74	Tremblement. Guérison.
	17 »	162	120	75	» »
	20 »	162	240	150	Mort rapide en 15 minutes.
8.	21 »	135	160	120	Trémulation généralisée. Mort au bout d'environ 1 heure.
	Benzoate de soude. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,22 (corresp. à 0,18 acide).				
			En solution aqueuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	2 oct. 95.	100	200	200	Rien d'anormal.
	5 »	»	300	300	Faiblesse. Mort au bout de quelques heures.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
2.	9 oct. 95	106	230	220	Faiblesse. Mort au bout de quelques heures.
3.	8 »	112	280	250	Faiblesse. Mort au bout de quelques heures.
4.	10 »	135	200	150	Rien d'anormal.
	14 »	140	250	180	» »
	17 »	134	300	226	Faiblesse. Mort au bout de quelques heures.
5.	18 »	125	250	200	Mort envir. 15 à 20 h. après.
6.	22 »	150	370	250	Faiblesse. Dyspnée. Mort pendant la huitième heure.

Benzoate de soude. — *Cobayes.* D. m. % : 0,18-0,20 (corresp. à 0,18 acide). En solution aqueuse..

			Milligr.	Milligr.	
1.	5 oct. 95.	275	550	200	Collaps. sans secousses. Mort au bout de quelques heures.
2.	22 nov.	305	450	150	Rien d'anormal.
	25 »	300	550	183	Peu impressionné pendant la première heure. Trouvé mort quelques heures après.
3.	12 déc.	285	500	175	Rien d'anormal.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultats.

Benzoate de soude. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,08, soit 0,07 acide. En solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	8 oct. 96.	24	22	9,1	Rien d'anormal.
	14 »	»	100	41	» »
	17 »	»	200	83	Inertie. Mort au bout de quelques heures.
2.	8 »	16	30	18,7	Rien d'anormal.
	14 »	»	100	62	Légère faiblesse. Guérison.
	18 »	»	150	94	Inertie. Mort au bout de quelques heures.
3.	9 »	16	50	31	Rien d'anormal.
	14 »	»	80	50	Très légère faiblesse. Guéris.
	19 »	»	110	70	Faiblesse. Guérison.
	25 »	»	135	85	Mort au bout de qques heures.

Benzoate de soude. — *Grenouilles rousses.* D. m. pour 10 : 0,06 (corresp. à 0,05 acide).

		Milligr.	Milligr.	
2 déc. 95.	31	150	50	Faiblesse. Guérison.
4 »	35	300	86	Inertie. Mort en 2 heures.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultats.
3.	4 »	39	240	6)	Inertie. Mort après quelques heures.
4.	5 »	31	100	32	Faiblesse. Guérison.
5.	5 »	29	160	55	Inertie. Guérison.
6.	9 »	30	180	60	Mort après quelques heures.
7.	9 »	34	200	60	Mort après quelques heures.

Salicylate de soude. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,08 à 0,09 (corresp. à 0,07 à 0,08 acide).
En solution aqueuse.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
			Milligr.	Milligr.	
1.	29 mars 94.	10)	250	250	Mort rapide 20 min. après.
2.	5 juil.	235	150	64	Rien d'anormal.
	14 »	212	200	90	Mort 3 à 4 heures après.
3.	31 août.	270	270	100	Mort une heure après.
4.	27 sept.	167	135	80	Rien d'anormal. Mort plusieurs heures après.
5.	25 »	175	120	70	Rien d'anormal.
	27 »	167	130	78	» »
	1 oct.	175	160	90	Tétanisme. Mort au bout de quelques heures.

Salicylate de soude. — *Cobayes.* D. m. % : 0,08 à 0,10. (corresp. à 0,07-0,086 acide).
En solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	31 août 94.	400	400	100	Rien d'anormal.
	7 sept	380	570	150	Mort une heure après.
2.	22 avr. 95.	540	540	100	Rien d'immédiat. Mort plusieurs heures après.
3.	24 sept.	420	335	80	Rien d'immédiat. Mort plusieurs heures après.

Salicylate de soude. — *Lapins* (inject. stomacale). D. m. ‰ : 3 à 4 gr. (corresp. à environ 3 gr. acide).
En solution aqueuse.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose pr 1000 gr.	Résultat.
			Grammes.	Grammes.	
1.	29 août 94.	1900	10	5,2	Mort 1 ½ h. après.
2.	4 juil.	2000	5	2,5	Intoxication. Survie.
	10 »	»	8	4	Mort 5 à 6 h. après.

Salol. — *Lapin* (injection stomacale). D. m. ‰ : 3 à 4 gr.
En suspension dans l'eau gommeuse.

			Grammes.	Grammes.	
1.	27 sept. 94.	2400	3	1,2	Rien d'anormal.
	1 oct.	»	5	2	» »
	6 »	»	10	4,1	Mort plusieurs heures après.

Gallate de phénol. — *Rat.*

En suspension dans l'eau gommeuse.

N°	Date	Poids.	Dose injectée.	Dose p' 100 gr.	Résultat.
			Milligr.	Milligr.	
1.	8 mai 94.	200	200	100	Rien d'anormal.

Gallate de phénol. — *Lapins* (injection stomacale). D. m. °/oo : 3-4 gr.

En suspension dans l'eau gommeuse.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p' 1000 gr.	Résultat.
			Grammes.	Grammes.	
1.	16 mai 94.	2800	2,50	0,9	Rien d'anormal.
2.	24 »	2300	5	2,1	» »
	28 »	»	10	4,3	Mort.
3.	1 juin.	2800	5	1,8	Rien d'anormal.
	2 »		10	3,6	Mort.

Salicylate de soude. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : 0,007 à 0,01 (corresp. à 0,006-0,009 acide).

En solution aqueuse.

N°	Date	Poids.	Dose injectée.	Dose p' 10 gr.	Résultat.
			Milligr.	Milligr.	
1.	6 nov. 94.	44	100	23	Mort quelques heures après.
2.	6 »	32	20	6	Rien d'anormal.
	10 »	—	40	12	Mort quelques heures après.
3.	12 »	32	32	10	» » » »

Salicylate de soude. — *Grenouilles rousses* (récentes).

D. m. pour 10 : 0,008-0,011 (corresp. à 0,007-0,009 acide).

En solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	27 mars 95.	53	5	1	Rien d'anormal.
	29 »	—	50	9,6	Mort après quelques heures.
2.	27 »	47	10	2,1	Rien d'anormal.
	29 »	—	25	5,3	Légère faiblesse.
	1 avril.	—	40	8,5	Inertie. Mort après quelques heures.
3.	28 mars.	32	20	6,2	Légère faiblesse.
	1 avril.	—	30	9,4	» »
	8 »	—	35	11	Mort le deuxième jour.
4.	2 avril.	50	40	8	Mort après quelques heures.
5.	2 »	62	50	8	Inertie. Mort après quelques heures.
6.	2 »	32	30	9,4	Légère faiblesse.
	8 »	—	35	11	Mort après quelques heures.
7.	3 »	30	35	11,6	Légère faiblesse.
	8 »	—	40	13,3	Mort après quelques heures.
8.	3 »	46	40	8,7	Légère faiblesse le premier jour; mort le deux. jour.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose pr 10 gr.	Résultat.
9.	5 »	34	40	11,8	Faiblesse. Mort après qques heures.
10.	6 »	41	30	7,3	Mort après quelques heures.
11.	8 »	30	25	8,3	Faiblesse. Mort après quelques heures.
12.	9 »	33	25	7,6	Légère faiblesse.
	16 »	—	30	9	Mort après quelques henres.

N°	Date.	Poids en gr.	Dose injectée.	Dose pr 100 gr.	Résultats.
			Acide gallique. — *Rat.*		
			En solution aqueuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	14 août 94.	225	500	220	Mort 1 jour après l'injection.
			Acide gallique. — *Cobaye.*		
			En solution aqueuse.		
			Milligr.	Milligr.	
1.	16 août 94.	340	680	200	Mort 1 jour après l'injection.

Gallate de soude. — *Rats blancs.* D. m. °/o : 0.50
(corresp. à 0,35 acide gallique sec).
En solution aqueuse.

			Milligr.	Milligr.	
1.	25 juin 94.	155	500	320	Rien d'anormal.
	27 »	»	1000	650	Mort quelques heures après.
2.	28 »	120	600	500	Rien d'anormal.
	29 »	»	720	600	Mort.
3.	3 juil.	118	700	600	Mort.
4.	18 »	180	900	500	Mort 17 heures après.
5.	19 »	150	750	500	Mort 22 heures après.
6.	8 août	190	760	400	Mort environ 30 h. après.
6.	13 »	200	700	350	Mort 3 jours après.
8.	16 »	190	480	250	Rien d'anormal.
	30 »	210	600	300	» »
	3 sept.	215	750	350	» »
	10 »	218	900	410	» »
	17 »	215	1070	500	» » On le tue le 28 sept. Il a un abcès.
9.	27 août.	320	800	250	Mort 17 heures après.
		(inject. intrapéritonéale).			

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose pr 1000 gr.	Résultat.
			Gallate de soude et **Acide gallique.** — *Lapin* (inject. stomacale)		
			En solution aqueuse.		
			Grammes.	Grammes.	
1.	20 août 94.	2100	10 Gallate de soude.	4,8 (corresp. à 3,35 acide gallique).	Rien d'anormal.
	29 »	»	10 ac. galliq.	4,8	Intoxication. Survie.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p^r 100 gr.	Résultat.
	Gallate de soude. — *Cobayes.* D. m. % : environ 0,50 (corresp. à 0,35 acide gallique).				
			Milligr.	Milligr.	
1.	3 juil. 94.	275	1400	500	Mort 1 ½ jour après.
2.	18 »	325	1000	300	Mort 2 ½ jours après.
3.	6 août.	345	2000	600	Rien d'anormal. Perte.
	24 »	380	Même injection.		Mort un jour après.
4.	6 »	370	750	200	Rien d'anormal.
	24 »	380	1150	300	» »
	3 sept.	370	1500	400	» »
	13 »	370	1850	500	» »
	21 »	370	On le tue par une injection sous-cutanée de 0,55 salicylate de soude, soit 0,15 %.		
5.	27 août.	375	1880 (inject. intrapéritonéale).	500	Mort 1 ½ jour après.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p^r 10 gr	Résultat.
	Gallate de soude. — *Grenouilles rousses.* Dose mortelle pour 10 : 0,03 (corresp. à 0,02 acide gallique). En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	23 oct. 94.	33	30	10	Rien d'anormal.
	31 »	—	50	15	» »
	6 nov.	—	100	30	» »
	20 »	—	—	—	Bien portante.
2.	21 »	35	150	42	Faiblesse et œdème le deux. jour. Mort le troisième.
3.	26 »	27	150	55	Rien d'anormal le premier jour. Mort le deuxième.
4.	27 »	25	100	40	Faiblesse le troisième jour. Mort le quatrième.
Autre Série.					
5.	18 oct.	37	111	30	Faiblesse le troisième jour. Mort le quatrième.
6.	24 »	55	140	25	Mort tard. au bout de 10 jours.

	Gallate de soude. — *Grenouilles vertes.* D. m. pour 10 : Idem. En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	23 oct. 94.	40	40	10	Rien d'anormal.
	1 nov.	—	100	25	Mort tardive 8 jours après.
2.	20 »	50	150	30	Rien d'anormal.
	10 déc.	—	—	—	Bien portante.
3.	26 nov.	35	150	43	Mort tardive le sixme jour.
4.	18 déc.	44	130	30	Rien d'anormal. Mort 18 jours après.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p^r 100 gr.	Résultat.
	Para-amidophénol. — *Rats blancs.* D. m. % : 0,08-0,10.				
	Dans l'eau faiblement acidulée par l'acide chlorhydrique.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	20 nov. 95.	127	100	80	Rien sur le moment. Mort quelques heures après.
2.	21 »	120	50	42	Rien d'anormal.
	26 »	100	80	80	Peu impressionné; quelques légères secousses.
	2 déc.	100	120	120	Mort quelques heures après.
3.	26 nov.	144	72	50	Rien d'anormal. Ulcération.
	29 »	125	200	160	Quelques secousses, pas de collapsus. Mort quelques heures après.
4.	27 »	130	90	70	Rien d'anormal.
	6 déc.	126	125	100	Mort quelques heures après.
5.	6 »	103	90	90	Rien d'anormal.
	12 »	105	110	105	Mort quelques heures après.
	Para-amidophénol. — *Cobayes.*				
	Même solution.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	1 oct. 95.	480	400	83	Rien d'anormal. Mort quelques heures après.
2.	3 déc.	340	200	60	Rien d'anormal. Abcès.
3.	16 »	260	180	70	Rien d'anormal.
	Glycyphénine (glycéryl-paraphénétidine). — *Rats.* D. m. % : 0,06-0,09				
	En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	19 déc. 94.	170	300	170	Collapsus. Mort après quelques heures.
2.	20 »	180	100	55	Collapsus. Mort après quelques heures.
3.	21 »	145	30	20	Faiblesse. Cyanose. Guérison.
	24 »	—	50	34	» » »
	27 »	—	80	55	» » »
	3 janv. 95.	140	120	86	Collapsus. Mort.
4.	10 déc. »	137	95	70	Faiblesse. Cyanose.
	13 » »	»	120	90	Collapsus. Mort.
N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p^r 10 gr.	Résultat.
	Glycyphénine. — *Grenouilles rousses.* D. m. pour 10 : 0,01-0,02.				
	En solution aqueuse.				
			Milligr.	Milligr.	
1.	18 déc. 94.	22	30	23	Inertie. Mort après quelques heures.

N°	Date.	Poids.	Dose injectée.	Dose p° 10 gr.	Résultat.
2.	19 »	35	30	8,5	Inertie pendant deux jours. Guérison,
	20 »	—	50	14	Inertie. Mort le surlendem.
3.	18 mars 95.	31	46	15	Inertie prolongée. Mort le quatrième jour.

Glycyphénine. — *Grenouilles vertes.*

			Milligr.	Milligr.	
1.	20 déc. 94.	—	10	—	Rien d'anormal.
	24 »	—	30	—	Inertie. Mort.
2.	30 avr. 95.	27	40,5	15	Inertie prolongée. Guérison.
	4 mai	—	54	20	Inertie. Mort après quelques heures.

Conclusions.

L'intoxication par le *phénol* se manifeste par une période d'excitation à laquelle succède un collapsus avec petites secousses spasmodiques. La plupart des corps appartenant à la même classe chimique agissent d'une manière analogue.

Ce syndrome n'appartient pas spécialement à l'hydroxyle phénolique, car la molécule de *benzène* le produit déjà, mais d'une façon atténuée et avec une toxicité infiniment moindre.

Les oxyphénols à deux hydroxyles (*pyrocatéchine*, *résorcine*, *hydroquinone)* sont beaucoup plus excitants et généralement plus toxiques que le phénol ; au contraire, ceux à trois hydroxyles *(pyrogallol* et *phloroglucine)* le sont beaucoup moins. La *pyrocatéchine, l'hydroquinone* et le *pyrogallol* provoquent la formation de méthémoglobine.

Les homologues des phénols *(crésols*, *thymol*, *orcine)* sont moins excitants et généralement moins toxiques que le phénol correspondant. Ils le sont d'autant moins que le poids moléculaire ou le nombre des groupes alkyliques substitués est plus élevé. Par contre, ils sont plus irritants pour les viscères.

Parmi les isomères des oxyphénols et des crésols, ce sont les dérivés *meta* qui se sont montrés le moins toxiques.

Les éthers alkyliques sont beaucoup moins toxiques que le phénol correspondant. Les premiers éthers du phénol *(anisol* et *phénétol)* provoquent du tremblement, tandis que dans le *gaïacol*, éther méthylique de la pyrocatéchine, l'excitation si intense que provoque cet oxyphénol a totalement disparu.

La présence d'un groupement alcoolique ou aldéhydique dans la molécule de phénol atténue l'excitation et la toxicité. Avec l'*aldéhyde salicylique* le tremblement est beaucoup plus prononcé qu'avec l'alcool correspondant *(saligénine)*.

Avec l'*alcool benzylique* le tremblement et les secousses manquent, la toxicité est faible. L'isomérie avec les *crésols* dont l'action est si différente, fait ressortir toute l'importance de la fonction de l'hydroxyle.

La présence d'un groupement acide, étudié saturé, dans la molécule de phénol diminue la toxicité, mais en modifie le caractère. Par rapport à l'ortho-crésol, il apparaît avec l'*acide salicylique* des crises de contracture et de dyspnée qui appartiennent déjà à l'*acide benzoïque*. Par rapport au pyragallol, l'*acide gallique* ne provoque plus de secousses, mais il conserve l'action nocive sur le sang, bien qu'atténuée.

Le *para-amidophénol* est moins excitant et moins toxique que le phénol, mais il altère profondément le sang. La toxicité diminue dans les produits de substitution si le groupe substitué n'est pas lui-même toxique.

ERRATUM. — Page 164. *La phrase :* Ainsi la codéine est l'éther méthylique de la morphine, la quinine celui de la cinchonine, etc., *doit être rectifiée de la façon suivante* : Ainsi la codéine est l'éther méthylique de la morphine, la quinine serait une méthoxy cinchonine, la brucine une diméthoxy-strychnine. La présence de méthoxyles dans ces molécules complexes paraît avoir généralement pour effet d'en atténuer la toxicité.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1896.

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

SUR LA

CORONILLINE

Par J.-L. Prevost.

Je viens résumer ici un certain nombre d'expériences que j'ai faites avec de la *coronilline* qui m'a été fournie par la maison Merck, de Darmstadt. Quand j'entrepris ces recherches, je n'avais pas connaissance des nombreuses et intéressantes expériences publiées sur ce sujet depuis quelques années, dans le *Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine*, par MM. Schlagdenhauffen et E. Reeb. Cet important mémoire, ou plutôt ces importants mémoires, qui se sont succédés chaque année depuis l'an 1888 à 1893, ne se trouvent analysés ni dans la *Revue de Hayem*, ni dans le *Canstatts Jahresbericht*, ni dans les *Fortschritte der Medicin*, ni dans le *Therapeutische Monatshefte*, ils sont en conséquence peu connus.

C'est dans le supplément du *Journal de Thérapeutique* de Dujardin-Beaumetz et Bardet, 1895, que je trouvai à l'article Coronilline un bon exposé de ces recherches, qui me les fit connaître.

Je pense qu'il peut être intéressant de les résumer ici avant de rendre compte de mes expériences personnelles qui n'ajouteront que peu de chose aux observations de ces auteurs.

J'ai pu confirmer leur opinion qui fait de la coronilline un poison du cœur, analogue à la digitaline et qui pourrait lui servir de succédané tout aussi bien que le strophanthus, le convallaria majalis ou les nombreuses substances qui appartiennent au groupe de la digitaline.

J'aurai surtout en vue de comparer la dose efficace de la coronilline avec celle de la digitaline.

Dans une note que MM. Schlagdenhauffen et Reeb[1], publièrent en 1884, dans le *Journal de Pharmacie de l'Alsace-Lorraine,* relative à l'étude chimique du *Coronilla scorpioïdes*, ces auteurs constatèrent que les graines de cette papillionacée renfermaient, indépendamment d'un composé aromatique cristallisable, un principe d'une amertume très prononcée qu'ils considérèrent comme un alcaloïde; leurs recherches subséquentes et les nombreuses analyses chimiques qu'ils firent des principes actifs des coronilles, leur démontrèrent qu'il s'agit d'un glucoside $C^7H^2O^5$, auquel ils donnèrent le nom de *coronilline.* Ils ont démontré sa présence non seulement dans les graines du *Coronilla scorpioïdes,* mais encore dans d'autres espèces, savoir les *C. varia*, *glauca*, *juncea, pentaphylla.*

A côté de la *coronilline* se trouve en outre un principe résineux nommé *coronilléine,* qui n'aurait pas d'action physiologique.

Je n'insisterai pas ici sur les propriétés physiques et chimiques de la coronilline que MM. S. et R. étudient dans l'un de leurs mémoires, en publiant dans un tableau les réactifs qui peuvent servir à distinguer la coronilline, les diverses digitalines, la convallamarine, la strophanthine (année 1891). Je n'insisterai pas non plus sur les caractères botaniques ni sur l'étude histologique soignée qu'ils ont faite des diverses espèces du genre Coronilla (année 1890); ces travaux m'entraîneraient trop loin

[1] Schlagdenhauffen et Reeb. Etude chimique du *Coronilla scorpioïdes*. *Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine*, Oct. 1884.
Id. Sur la toxicité des Coronilles. *Ibid.* 1888, p. 103.
Id. Etude physiologique de la coronilline. *Ibid.* même année, p. 180.
Id. Coronilla scorpioïdes. Préparation de l'extrait et du principe actif. *Ibid.* même année, p. 303.
Id. et Kobert. Étude physiologique de l'Extrait hydro-alcoolique de Coronilla scorpioïdes. *Ibid.* 1889, p. 207.
Schlagdenhauffen et Reeb. Etude histologique de quelques espèces du genre Coronilla. *Ibid.* 1890. p. 54.
Id. Propriétés physiques et chimiques de la coronilline. *Ibid.* 1891, p. 113.
Id. Recherche analytique et toxicologique de la coronilline. *Ibid.* même année, p. 161.
Id. Note sur l'emploi thérapeutique des Coronilles et de leur principe actif. *Ibid.* 1893, p. 146.
Id. Action du permanganate de potasse sur la coronilline, *Ibid.* même année, p. 321.

et pourront être consultés avec fruit, dans le mémoire original.

Soumettant à l'expérimentation physiologique soit l'extrait alcoolique des graines de coronille, soit le glucoside qu'ils en ont extrait, ces auteurs sont arrivés aux résultats suivants :

L'extrait alcoolique ou la coronilline ont été administrés à des grenouilles, des pigeons, des cobayes, des lapins et à des chiens par voie hypodermique ou directement par la bouche. Les grenouilles paralysées au bout de peu de temps et ne répondant plus aux excitations, mouraient rapidement. Les lapins et les cobayes succombaient dans des convulsions. Les pigeons et les chiens après de fréquents vomissements se couchaient sur le flanc et se débattaient plus ou moins longtemps jusqu'à ce que la mort vint mettre un terme à leurs souffrances.

Après ces essais préliminaires MM. S. et R. ont analysé l'effet de la coronilline sur le cœur de la grenouille en enregistrant les pulsations au moyen de l'appareil Marey.

Une série d'expériences ont été faites pour eux par le prof. Kobert avec l'appareil Williams.

Enfin des tracés cardiographiques ont été enregistrés soit sur le chien, soit sur le lapin. Un grand nombre de ces tracés sont reproduits par les auteurs dans leurs mémoires.

Il résulte de leurs recherches que la coronilline agit absolument de la même manière que la digitaline et peut être classée dans le groupe de la digitaline, car ce nouveau glucoside fournit comme ce dernier les six réactions suivantes :

1° Injecté à une grenouille à très faible dose, il produit la mort de l'animal par suite d'un arrêt du cœur en systole.

2° Introduit dans le cœur de grenouille, fixé au cardiographe de Williams, il modifie les battements à la manière de la digitaline.

3° Chez les animaux à sang chaud, il provoque un ralentissement du cœur, phénomène qui cesse en partie ou en totalité après l'administration d'une quantité déterminée d'atropine.

4° Il augmente la pression sanguine chez les animaux à sang chaud, curarisés ou non ; si la dose est forte, la pression diminue au bout de peu de temps, le pouls devient irrégulier et la mort survient.

5° Injecté par une artère sous pression constante, dans un organe vivant d'un animal à sang chaud, il occasionne un ralentissement de l'écoulement du sang par la veine correspondante. L'écoulement veineux redevient normal aussitôt qu'on supprime l'action du glucoside.

6° Injecté par voie hypodermique en même temps que l'hydrate de chloral, qui paralyse complètement les centres vasomoteurs, il provoque, comme la digitaline une augmentation très marquée dans la pression artérielle.

En résumé la coronilline est un toxique du cœur, c'est un glucoside qui appartient au groupe de la digitaline.

Relativement aux doses toxiques, MM. S. et R. les résument comme suit :

Pour un chien de 12 kilog., de 0.01 gr. en injection sous-cutanée.

Pour un chien de 12 kilogr., de 0.001 gr. en injection intraveineuse.

Pour une grenouille[1] de 40 gr., de 0.00025 en injection sous-cutanée.

Cette dose de coronilline de 0.00025 est équivalente à une dose de 8 gouttes de teinture 1/10 donnée en injection après évaporation du véhicule et reprise par l'eau.

Dans l'année 1891 du *Journal de Pharmacie d'Alsace-Lorraine* (p. 161), MM. Schlagdenhauffen et Reeb rendent compte de fort intéressantes expériences analytiques et toxicologiques sur la coronilline qu'ils ont faites en mêlant ce produit à du pain ou à des substances alimentaires diverses et qu'ils ont isolé par l'analyse chimique. Dans d'autres expériences, ils ont extrait la coronilline des viscères d'animaux empoisonnés. La recherche physiologique faite avec les extraits ainsi obtenus leur a permis de déceler la présence de la coronilline, de faire des tracés avec le cœur de la grenouille et de reconnaître la modification caractéristique du tracé due à l'intoxication par la coronilline.

L'expérimentation physiologique, disent-ils, en terminant, vient corroborer parfaitement les données fournies par l'analyse chimique et peut même dans certains cas, surtout quand il est difficile de purifier le glucoside, donner des indications plus précises que celle-ci sur la nature, — nous pouvons même ajouter sans crainte de nous tromper — sur la dose de la substance qui a provoqué l'empoisonnement.

A l'instigation de MM. Schlagdenhauffen et Reeb, des essais

[1] Dans leurs expériences, MM. Schlagdenhauffen et Reeb n'indiquent pas s'il s'agit de la grenouille verte ou de la grenouille rousse dont la sensibilité est bien différente relativement aux poisons de ce groupe.

cliniques ont été faits avec la coronilline : le Dr Cardot[1] en a fait le sujet de sa thèse inaugurale. Depuis lors, MM. les Prof. Spillmann et Haushalter[2] ont entrepris des recherches sur l'action thérapeutique de cette plante, soit avec l'extrait hydro-alcoolique des graines, soit avec le principe actif, la coronilline. Les principales conclusions de ce travail peuvent se résumer ainsi :

1. La coronilline peut être considérée comme un médicament cardiaque, capable de modifier dans un sens favorable un certain nombre de symptômes résultant d'un défaut d'énergie du myocarde.

2. Les effets utiles, quand ils se produisent, suivent rapidement l'administration du médicament, mais cessent en grande partie dès qu'on vient à la supprimer.

3. Les effets consistent dans un accroissement d'amplitude du pouls, une augmentation de la diurèse, une diminution des œdèmes, un amendement de la dyspnée.

4. La coronilline perd son action dans les cas où la digitaline est devenue inefficace, c'est-à-dire dans les cas où le muscle cardiaque est profondément dégénéré.

Quant à la dose employée par ces auteurs, l'effet thérapeutique utile serait obtenu avec la coronilline, en administrant six fois par jour, dix centigr. (0.30 de coronilline pris en une fois produisent des fourmillements dans les membres).

L'extrait ne commençait à être efficace qu'à la dose de 0.40 à 0.50 et ils poussèrent quelquefois les doses jusqu'à 1.50 pour obtenir le maximum d'action.

A ces observations sont venues s'ajouter celles du Dr V. Poulet[3], de Plancher-les-Mines, qui au lieu de la forme médicamenteuse précédemment indiquée, s'est servi d'une teinture alcoolique de *C. varia,* espèce abondamment répandue dans les terrains calcaires.

D'après cet auteur, la coronille réussirait là où la digitale échoue ; elle peut être employée à doses élevées, pendant fort

[1] Cardot. *Thèse de Nancy*, 1886.

[2] Spillmann et Haushalter. *Gaz. hebdomadaire*, 1889. 23 et 24 et *Revue Médicale de l'Est*.

[3] V. Poulet, de Plancher-les-Mines. Nouvelles recherches sur l'emploi de la teinture de coronille bigarrée en thérapeutique. *Bull. de Thérapeutique*. Paris, 1891, p. 481. — Voir aussi : *Soc. de Méd. prat*. 15 oct. 1891. — *Soc. de Thérap.*, 23 oct. 1891. — *Bulletin méd. des Vosges*, janvier 1892.

longtemps, car elle ne s'accumulerait pas. Elle stimule et tonifie les fonctions digestives qu'altère la digitale, et ne donne lieu ni à des vomissements, ni à de la diarrhée. Elle ralentit le pouls, réprime l'accélération des battements cardiaques (tachycardie), fait disparaître les phénomènes douloureux qui se produisent par action réflexe, combat les accidents occasionnés par les lésions de l'orifice aortique. Enfin elle coupe court aux accès d'asthme cardiaque et bronchique et cela avec une grande rapidité.

Son action diurétique est très marquée. Elle donnerait de brillants résultats dans les cas d'origine organique ou nerveuse.

La teinture alcoolique fut administrée par M. Poulet à la dose de 3 à 4 grammes par jour.

Plus récemment enfin, le Dr Hochhalt, de Budapest[1], a publié un certain nombre de cas favorables à l'emploi thérapeutique de la coronilline. Il a observé dans des cas de phtisie à fièvre continue, en même temps que l'augmentation de la pression artérielle et la régularisation de l'action cardiaque, une certaine diminution de la température.

Recherches personnelles.

I. *Grenouilles.*

J'ai expérimenté la coronilline sur un grand nombre de grenouilles, en me servant dans ces expériences des deux espèces : la grenouille verte *(rana esculenta)* et la grenouille rousse *(rana temporaria)*. Comme pour les autres poisons du cœur appartenant au groupe de la digitaline, la grenouille rousse se montre beaucoup plus sensible que la verte et est intoxiquée par des doses approximativement deux fois moindres, proportion analogue à celle que j'ai trouvée pour les préparations de digitale et de convallaria dans un précédent mémoire.

Il résulte de mes expériences que les *grenouilles vertes* meurent avec les doses qui sont supérieures à 0.001 ou à 0.0015 pour 100 grammes d'animal, tandis qu'elles résistent généralement aux doses inférieures à 0.001 pour 100.

Pour les *grenouilles rousses,* la dose est environ moitié moin-

[1] *Allg. Wien. med. Zeitung*, 13 déc. 1892.

dre, l'animal résistant souvent aux doses inférieures à 0.0005 pour 100 et succombant au contraire si la dose du toxique est supérieure ou même égale à 0.0005 pour 100.

On voit que la dose indiquée par MM. S. et R. comme dose toxique correspond à celle que j'ai trouvée pour la grenouille rousse avec laquelle ils ont probablement expérimenté. Ces auteurs en effet donnent comme dose toxique pour une grenouille de taille moyenne d'environ 40 grammes, 0.00025 de coronilline qui produit l'arrêt du cœur après 30 minutes.

Cette dose calculée pour 100 grammes est par conséquent de 0.0006 et correspond à celle que j'ai trouvée pour la grenouille rousse (de 0.0005).

L'action produite sur le cœur est tout à fait semblable à celle de la digitaline et des autres poisons du cœur.

Après une phase de péristaltisme du cœur qui apparaît plus ou moins rapidement selon la dose, le cœur s'arrête en systole du ventricule et diastole des oreillettes, les oreillettes offrant encore des battements quelque temps après l'arrêt du ventricule.

Comme pour les autres poisons du cœur, l'arrêt est plus ou moins rapide selon la dose employée. Tandis qu'une dose toxique moyenne amène l'arrêt du cœur au bout d'une demi-heure environ, les doses dépassant de beaucoup la dose toxique, étant par exemple le double ou le triple de cette dose, amènent l'arrêt du cœur très rapidement, quelquefois en quelques minutes. C'est aussi ce qui arrive lorsque l'on place le poison directement sur le cœur. Il faut qu'une certaine dose de toxique arrive au cœur lui-même pour modifier ses battements, cette dose sera par conséquent d'autant plus rapidement atteinte que la dose injectée à l'animal sera forte.

J'ai étudié le cœur de grenouille empoisonné avec la coronilline, au moyen de l'appareil de Williams et j'ai obtenu des résultats analogues à ceux que M. Kobert publie dans le mémoire de MM. S. et R. Mes tracés correspondent très bien à ceux de cet auteur, il serait par conséquent inutile de les reproduire ici. Le tracé normal se modifie, les oscillations prennent généralement plus d'amplitude et, après une phase d'élévation de la pression et d'accélération, on arrive au bout d'une demi-heure environ à des pulsations de plus en plus faibles et plus lentes, souvent arythmiques jusqu'à l'arrêt du cœur.

Dans cette dernière période, savoir environ une demi-heure

à trois quarts d'heures après l'empoisonnement du cœur, j'ai observé plusieurs fois une singulière arythmie des battements que l'on pourrait nommer *arythmie rythmique;* en effet il se produisait un arrêt du cœur durant environ quarante secondes qui se montrait sous forme d'une oscillation très prolongée. Cette oscillation était suivie de deux ou trois contractions prolongées, un peu moins longues cependant, de quinze à vingt secondes environ; puis le cœur reprenait son rythme normal pendant douze ou treize pulsations et le phénomène recommençait. Les trois longues pulsations enregistrées de nouveau étaient suivies des douze ou treize pulsations normales et ainsi de suite. Cette *arythmie rythmique* ou régulière, se perpétua une fois pendant près d'une demi-heure, moment où je suspendis l'observation; elle eut duré probablement davantage.

J'ai eu quelquefois l'occasion d'observer un phénomène analogue sur des cœurs de grenouilles empoisonnées par la digitaline ou par d'autres poisons du cœur, mis simplement à nu sans avoir été fixés à l'appareil enregistreur. Le cœur découvert offrait une arythmie analogue, s'arrêtant après quelques battements pendant une demi-minute ou même davantage, reprenant une série de battements normaux, pour offrir de nouveau l'arythmie qui m'avait déjà paru se produire avec une singulière régularité, que peut démontrer l'enregistrement avec l'appareil de Williams.

Les symptômes généraux que l'on observe chez la grenouille à la suite de l'empoisonnement par la coronilline sont semblables à ceux que produisent les autres poisons du cœur.

La grenouille s'affaiblit progressivement à la suite de l'arrêt du cœur. Les nerfs et les muscles restent un certain temps excitables, mais leur excitabilité paraît se perdre plus tôt que chez une grenouille dont on a simplement enlevé le cœur.

Lorsque la dose a été insuffisante pour causer la mort du cœur, on voit souvent la grenouille conserver pendant longtemps, pendant plusieurs jours même, une faiblesse générale avec paralysie des muscles. Les nerfs et les muscles sont à peine ou pas excitables pendant que le cœur conserve des battements lents, arythmiques et péristaltiques. L'animal peut guérir, et les muscles et les nerfs reprennent peu à peu leurs fonctions normales, tandis que dans d'autres cas l'affaiblissement persiste, le cœur finit par s'arrêter et l'animal meurt (Exp. 6-7-

10-17-18). Cette action paralysante du système musculaire succède toujours à une modification du cœur qui est le premier atteint par les poisons de ce groupe. C'est ce qui leur a fait donner le nom de *poisons du cœur*.

Voici un certain nombre d'expériences faites sur les grenouilles à l'appui de ce que je viens de dire :

N°	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
1.	Grenouille verte.	16 août 95	1/100	0,0028	0,14	
	20 gr.	3 h. 50				
		4 h.				Cœur en péristaltisme. tendance à S. V.
		4 h. 5				Deux battements des oreillettes pour un du ventricule.
		4 h. 45				Péristaltisme, nerfs et muscles excitables. Mort.
2.	62 gr.	16 août 95	»	0.0014	0,022	
		4 h. 55				
		4 h. 57				Péristaltisme.
		5 h.				S. V. Les oreillettes battent, de même que les cœurs lymphatiques.
		5 h. 12				Quelques contractions péristaltiques du ventricule ; les oreillettes battent encore. Rares mouvements respiratoires ; l'animal est faible, nage difficilement.
		17 août				Trouvée morte, en rigidité.
3.	43 gr.	15 août 95	»	0,0042	0,01	
		5 h. 30				
		5 h, 45				Faible. — Respiration suspendue, nerfs excitables. Cœur S. V. D, O. — Mort.
	40 gr.	25 août 95	1/200	0,0014	0,0035	
		26 août 95				Morte S. V. D. O.

N°	Animal.	Date.	Concentr. liq.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
5.	54 gr.	23 août 95	»	0,0014	0,0024	
		3 h. 45				
		24 août 95				Matin. Cœur bat en péristaltisme, très lent. Les muscles et nerfs sont inexcitables. L'après-midi, morte.
6.	54 gr.	23 août 95	»	0,0007	0,0012	Faible, mais vivante.
		3 h. 45				
		25 août 95				Guérie.
			»	0,0014	0,0024	
						Morte.
7.	69 gr.	20 août 95	1/100	0,0007	0,0012	
		4 h. 30				
		4 h. 50				Cœur bat bien.
		5 h. 20				Péristaltisme. Un peu de faiblesse ataxique.
		25 août 95	1/200	0,0014	0,0023	Guérie.
		26 août 95				Morte S. V. D. O.
8.	30 gr.	4 sept. 95	»	0,0007	0,0023	Morte S. V. D. O.
8 *bis*	47 gr.	4 sept. 95	»	0,0007	0,0015	Morte S. V. D. O.
9.	41 gr.	2 sept. 95	»	0,0007	0,002	Morte S. V. D. O.
10.	40 gr.	6 janv. 96	1/1000	0,00056	0,0014	
		3 h. 17				
		5 h. 30				Bien, pas d'effet appréciable.
		5 h. 55				Faible.
		7 janv. 95				Inerte, inexcitable ; le cœur bat très lentement en péristaltisme.
		8 janv. 95				Même état.
		9 janv. 95				Morte, rigide.
11.	Grenouille rousse. 32 gr.	30 nov. 95	1/200	0,0014	0,0044	
		4 h. 52				
		5 h. 50				Inerte, réagit encore faiblement. Morte S. V. D. O.

N°	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
12.	31 gr.	21 déc. 95	»	0,0014	0,004	
		4 h.				
		5 h.				Ne réagit plus, muscles et nerfs encore excitables. Morte S. V. D. O.
13.	32 gr.	26 déc. 95	1/800	0,00035	0,001	
		4 h.				
		4 h, 45				Morte, nerfs encore excitables. S.V.D.O.
14.	32 gr.	26 déc. 95	»	0,00035	0,001	
		4 h. 15				
		4 h. 50				Réagit encore faiblement, se retourne encore.
		5 h.				Morte S. V. D. O.
15.	20 gr.	6 janv. 96	1/1000	0,00014	0,0007	
		3 h. 20				
		5 h. 40				Morte, nerfs encore excitables. S.V.D.O.
16.	40 gr.	6 janv. 96	»	0,00028	0,0007	
		3 h. 20				
		5 h.				Inerte, ne réagit plus.
		5 h. 40				Nerfs encore excitables. Morte. S. V. D. O.
17.	30 gr.	7 janv. 96	1/4000	0,00016	0,0005	
		4 h. 28				
		8 janv.				Faible, mouvements très lents, respire à peine, nerfs et muscles faiblement excitables.
		9 janv. 96				Presque rétablie, un peu d'ataxie dans la nage.
		10 janv. 96				Guérie.
18.	30 gr.	8 janv. 96	»	0,00016	0,0005	
		4 h. 10				
		9 janv. 96				Très faible, pas de réaction, muscles e nerfs non excitables, respiration très faiblet
		10 janv. 96				Guérie.

N°	Animal.	Date.	Concentration.	Dose.	Pour 100.	Résultat.
19.	32 gr.	26 déc. 95 4 h. 15 5 h.	1/800	0,000175	0,00054	Peu de réaction, se retourne encore, respire à peine. Cœur S. V. D. O. Les oreillettes ont encore quelques battements.
20.	37 gr.	6 janv. 96 3 h. 20 5 h. 40	1/1000	0,00028	0,0007	Morte. S. V. D. O. Nerfs encore excitables.
21.	30 gr.	7 janv. 96 3 h. 40 4 h. 50 8 janv. 96	1/4000	0,00007	0,00023	Paraît bien, cœur découvert, péristaltisme. On recoud l'animal. Guérie.
22.	30 gr.	6 janv. 96 3 h. 40 5 h. 8 janv. 96	»	0,000053	0,0002	Ne paraît pas malade. Cœur découvert, est trouvé en péristaltisme. Guérie.

II. *Cochon d'Inde.*

Le cochon d'Inde offre pour la coronilline, comme je l'ai déjà constaté pour les autres poisons du cœur, une grande sensibilité. Quand la dose est forte, très rapidement l'animal est pris de gêne de respiration, il s'affaiblit, offre de petites trémulations dans les membres, bientôt des convulsions se produisent et la mort arrive souvent en peu de minutes. Avec des doses moindres les accidents sont plus tardifs, la mort peut survenir au bout d'un temps plus ou moins long. Avec les doses juste toxiques, elle survient généralement au bout d'une heure environ. Quand la dose toxique n'est pas tout à fait atteinte, l'animal se

remet peu à peu et après une phase pendant laquelle la faiblesse a été très accusée, les battements du cœur faibles et arythmiques, l'animal se rétablit progressivement en offrant généralement une forte diurèse : il émet une urine claire et limpide.

Les troubles de la respiration paraissent dépendre en grande partie de ceux du cœur. Cependant la dyspnée peut être aussi en partie due à une atteinte du centre respiratoire ou des muscles respirateurs. En effet, quand au moment des crises de dyspnée, qui paraissent devoir être ultimes, on pratique la respiration artificielle, on prolonge généralement la vie ; on voit la sensibilité abolie par l'asphyxie, se rétablir. (Exp. V.) Mais la plupart du temps ce rétablissement n'est que momentané : le cœur ne tarde pas à être paralysé et l'animal meurt malgré la respiration artificielle.

La dose mortelle chez le cochon d'Inde a été de un peu au-dessus de 0,0002 pour 100 grammes d'animal. Cette dose a plusieurs fois provoqué des accidents graves, mais l'animal peut souvent résister à cette dose.

La coronilline paraît s'éliminer rapidement et il est possible qu'elle ne s'accumule pas autant que la digitaline. Une de mes expériences (Exp. I.) paraît instructive à cet égard : le même cochon d'Inde très malale d'une dose de 0,01 qui représentait 0,00016 pour 100 de son poids, reçut le lendemain la même dose qui produisit comme la veille, les mêmes accidents très graves. Si la coronilline s'était accumulée, il est probable que l'animal serait mort. Le lendemain, à la suite d'une dose double, il succomba. De nouvelles expériences seraient nécessaires pour juger de cette question, que je ne considère pas comme résolue.

Le calcul de la dose pour 100 grammes d'animal n'est pas absolument exact. Les jeunes animaux en particulier sont plus sensibles et succombent avec des doses auxquelles résistent les adultes. Il en est d'ailleurs de même pour tous les poisons du groupe de la digitaline.

La diurèse signalée dans plusieurs expériences se montre habituellement après que les accidents graves se sont amendés et que l'arythmie cardiaque a cessé. On voit là un phénomène analogue à celui qu'on observe chez le malade traité par la digitale. On sait que la diurèse ne survient la plupart du temps que lorsque l'on a déjà cessé l'administration du médicament.

Exp. I. — Cochon d'Inde mâle 627 grammes. *Résiste à la dose de* 0,00016 *pour* 100 *grammes d'animal. Meurt avec celle de* 0,00032 *pour* 100.

27 *décembre* 1895. 3 h. 50. Injection hypodermique de 0,001 de *coornilline* dissoute dans 0,50 cc. d'eau soit pour 100 = 0,00016.

4 h. 15. Rien d'appréciable.

4 h. 32. L'animal a l'air malade, se hérisse, il est dyspnéique, offre de petites trémulations des membres. Le cœur est nettement arythmique.

4 h. 45. Arythmie cardiaque plus nette avec faiblesse des battements. L'animal se tient mal sur les jambes et fait de petits sautillements pour marcher.

4 h. 55. Même état. Trémulations des membres ressemblant à de faibles convulsions.

5 h. L'animal reprend un peu de force, le cœur se régularise.

5 h. 30. Presque guéri, le cœur est régulier et a repris son rhythme. Diurèse.

28 *décembre*. L'animal est guéri et bien portant.

3 h. 35. Injection hypodermique de 0,001 de *coronilline* dissoute dans 0,50 d'eau, soit pour 100 = 0,00016.

4 h. 10. Trémulations, dyspnée, affaissement. Marche en faisant de petits sauts.

4 h. 30 Même état, arythmie cardiaque bien nette.

5 h. Se rétablit, reprend des forces. Diurèse.

5 h. 15. Guéri. — Il commence à manger.

3 *janvier* 1896.

3 h. 40. Injection hypodermique de 0,002 de coronilline dans 1 cc. d'eau, soit pour 100 = 0.00032.

4 h. 10. Les accidents commencent, trémulations et faiblesse.

4 h. 15. Faiblesse prononcée arythmie cardiaque.

4 h. 20. Très mal, faible, asystolie, convulsions.

4 h. 25. Faiblesse, convulsions, asystolie, dyspnée cardiaque, avec petits cris, rappelant ceux que pousse le cochon d'Inde empoisonné par l'aconitine.

4 h. 30. Mort.

L'animal est ouvert de suite, on trouve le cœur distendu en diastole par du sang asphyxique, offrant des contractions fibrillaires, mais ne battant pas, même lorsque l'on y a fait une incision, laissant écouler le sang, il est manifestement paralysé.

Exp. II. — Cochon d'Inde jeune. 100 grammes. *Mort avec la dose* 0.02 *pour* 100 *grammes d'animal.*

14 *août* 1895. Inj. hypod. de coronilline 0,02.

Au bout d'une ou deux minutes. Tressauts, convulsions, mort.

Le cœur découvert de suite est diastolé, rempli de sang noirâtre n'offre aucune contraction. Une émission sanguine faite en ouvrant la veine

cave, puis la veine pulmonaire n'est suivie d'aucun nouveau battement du cœur qui reste flasque et inerte.

Violents mouvements vermiculaires de l'intestin.

L'excitabilité du sciatique a disparu environ cinq minutes après la mort.

Exp. III. — Cochon d'Inde femelle 420 grammes. *Mort avec la dose de* 0,0003 *pour* 100 *grammes d'animal.*

3 *janvier* 1896. 3 h. 50. Injection hypodermique de coronilline 0.0012 à 0.0013 dissoute dans 0,70 cc. d'eau soit pour 100 = 0,0003.

4 h. 06. Commence à être inquiet et mal à l'aise.

4 h. 10. Trémulations générales, faiblesse. Arythmie cardiaque.

4 h. 15. Convulsions suivies d'une grande faiblesse. Arythmie.

4 h. 20. Nouvelle crise de convulsions avec faiblesse générale, respiration dyspneïque, cœur faible arythmique; bientôt après mort.

Cœur est trouvé diastolé offrant des mouvements fibrillaires et rempli de sang asphyxique, couleur jus de cassis.

Exp. IV. — Cochon d'Inde 688 grammes. *Résiste à la dose de* 0,0002 *pour* 100 *grammes d'animal.*

20 *août* 1895. 4 h. 30. Injection hypodermique de coronilline 0,0014 soit pour 100 = 0,0002.

4 h. 40. Très malade, respiration difficile, faiblesse, s'affaisse sur l'abdomen.

5 h. 20. Mieux, abondante duirèse.

5 h. 30. Tremblottements, urine claire abondante.

5 h. 54. Même état.

6 h. 15. Guéri.

Exp. V. — Cochon d'Inde 472 grammes. *Injection hypodermique de* 0,00106 *pour* 100 *grammes d'animal. Influence de la respiration artificielle.*

15 *août* 1895. 4 h. 15. Injection hypod. de coronilline 0,005 soit pour 100 = 0,00106. (L'injection n'a pas complètement pénétré.)

4 h. 25. Dyspnée, avec spasme laryngé, abaissement des oreilles. Convulsions. Je place une canule dans la trachée et pratique la respiration artificielle. L'animal est sans réaction et insensible pendant l'opération.

4 h. 30. Il reprend un peu de sensibilité de la cornée, le cœur bat faiblement et lentement.

4 h. 40. Même état quand on suspend la respiration, l'animal ne respire pas. Le cœur est lent et faible. Les cornées sensibles, mais l'animal sans mouvements est couché sur le flanc. Salivation ; écoulement de liquide opalescent par les narines. L'animal réagit faiblement quand on pince les doigts.

4 h. 55. Ne réagit plus, on ouvre le thorax. Le cœur bat très faible-

ment, tout au plus 12 pulsations à la minute, sensibilité abolie. Nerfs et muscles non excitables, le cœur est arrêté en diastole.

N.-B. — La respiration artificielle a momentanément réveillé la sensibilité et l'excitabilité nerveuse, mais le cœur n'a pas tardé à être paralysé. Au moment de l'ouverture du thorax la circulation était assez faible pour que cette opération se fit sans ligature et sans écoulement de sang. — Pas de méthémoglobine.

III. *Rat.*

Le rat blanc s'est montré d'une résistance très grande à l'effet de la coronilline, comme c'est le cas pour tous les poisons du cœur, auxquels il est peu sensible. J'ai déjà insisté sur cette particularité dans de précédentes publications et mes expériences avec la coronilline viennent confirmer ce fait. Des rats même jeunes ont pu supporter 0,02 pour 100 grammes sans paraître malades. Ils ont offert tout au plus un peu de diurèse. Je ne puis déterminer la dose qui serait toxique, car je ne l'ai pas atteinte et je n'ai pas observé chez le rat des accidents nerveux bizarres que j'ai signalés lors de l'administration de fortes doses de digitaline. Je n'ai peut-être pas atteint avec la coronilline la dose suffisante pour qu'elle produisit ce phénomène[1].

La différence de susceptibilité du kilogramme d'animal comparé à un autre est un phénomène intéressant. Il se montre pour bien des poisons, c'est une question qui touche de près à celle de l'idiosyncrasie. Il est assez remarquable que les substances dont la dose relative au kilogramme d'animal varie, soient aussi celles pour lesquelles l'homme offre une susceptibilité individuelle différente. La morphine est principalement remarquable à cet égard. Les poisons du groupe de la digitaline offrent aussi cette propriété. C'est une question sur laquelle j'insiste souvent dans mes cours de thérapeutique et que l'un de mes élèves le regretté Dr Scofone a développée dans sa thèse inaugurale, faite sous ma direction.

Exp. VI. — Rat. 149 grammes.

7 *janvier* 1896. Inj. hyp. de coronilline 0.02 dans 1 cc. eau. Pas de symptômes sauf diurèse.

Guéri le lendemain.

[1] Voy. J.-L. Prevost. Travaux du Laboratoire de Thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève. I année, 1893. p. 98 et 224. — Scofone *Dist. inaug.* Genève, Février 1894.

Exp. VII. — Rat. 125 grammes.

3 *janvier* 1896. 4 h. Injection de coronilline 0,005 dans 1 cc. eau.
5 h. Pas d'action appréciable.
6 *janvier*. Bien portant.
3 h. 45. Inj. hypod. de coronilline 0,01 dans 1 cc. eau.
4 h. Quelques trémulations. — Diurèse.
7 *janvier*. Bien portant.
Injection de coronilline 0,02 dans 1 cc. eau.
Pas de symptômes appréciables sauf diurèse assez abondante.
8 *janvier*. Guéri.

Exp. VIII. — Rat 49 grammes.

20 *août* 1895. 4 h. 30. Injection hyp. de coronilline 0,0028 : pour 100 0,0014.
5 h. Très malade, se tient à peine, dyspnée, faiblesse.
5 h. 20. Mieux.
5 h. 30. Diurèse, les yeux foncés cyanosés.
21 *août*. Guéri.

Exp. IX. — Rat 108 grammes.

12 *août* 1895. 5 h. 15. Inj. hyp. de coronilline 0.02 dans 1 cc. eau.
6 h. Un peu de faiblesse mais pas de symptômes, net sauf diurèse.
Guéri le lendemain.

Exp. X. Rat. — 120 grammes.

10 *août* 1895. 4 h. 45. Inj. hyp. de coronilline 0,005.
5 h. 10. Pas d'effet net.
5 h. 15. Injection de 0.005.
Ainsi : Aucun effet appréciable — avec 0,01 de coronilline injectés en deux doses.

IV. *Pression artérielle.*

On sait que la digitaline et les poisons de ce groupe produisent chez les mammifères une notable élévation de la pression artérielle, sur laquelle Traube insistait comme étant la cause principale, si ce n'est unique, de l'action diurétique de cette substance. MM. Schlagdenhauffen et Reeb dans leur mémoire ont signalé le fait que la coronilline produit une action semblable et ont publié plusieurs tracés graphiques qui le prouvent. J'ai fait moi-même à cet égard plusieurs expériences qui m'ont démontré cette action.

Dans un tracé pris chez un lapin, cette action s'est montrée

bien nette et la pression de 10 centimètres s'est élevée, après une injection de 0,001 de coronilline pratiquée dans la veine jugulaire, à 15,4, formant une ascension graduelle, suivie d'une descente progressive. Le tracé est identique à l'un des tracés de M. Kobert. (Mémoire de MM. S. et R.)

Le même phénomène s'est produit, moins accusé, à la suite de nouvelles injections, jusqu'au moment où la pression a chuté, à la suite de l'affaiblissement du cœur et s'est enfin réduite à 1,4 de mercure au moment de la mort.

Voici cette expérience :

Exp. XI. — Lapin adulte.

14 *décembre* 95. Une canule est placée dans la jugulaire, le tracé manométrique pris dans la carotide gauche. Une canule trachéale placée dans la trachée. On injecte une solution de coronilline au 00/00.

Heure.	Pression.	
4.5	10.	Injection de 0,001.
4.6	15.4	
4.7	13.4	Descente progressive.
4.8	11.4	
4.9	10.2	
4.10	9.4	Injection de 0,001.
4.10-5	12.	
4.11	12.4	
4.12	10.8	
4.13	10.	Injection de 0,001.
4.14	9.4	Le pouls deviant arythmique et petit. Les
4.15	8.8	respirations forment des vagues.
4.16	9.4	
4.17	9.	Injection de 0,001.
4.19	8.4	Arythmie et accélération.
4.20	8.2 à 10.	Ondulations respiratoires.
4.20 1/2	8.8	Oscillations.
4.21	9.	
4.22	8.8	
4.23		
4.24	7.8	Arythmie.
4.25	8.4	Injection de 0,001.
4.26	6.6	Après une descente et réascension, pouls
4.27	5.8	insensible, très petit. On presse la canule
4.28	5.2	et on injecte de l'eau dans le manomètre. Il
4.30	9.	y avait probablement une oblitération, le
4.31	7.8	pouls se relève, ainsi que la pression.

Heure.	Pression.	
4.32	7.8	
4.33	8.4	Injection de 0,001.
4.33 ½	6.8 à 9.2	Oscillations
4.34	7	
4.35	5.4	Injection de 0,002.
4.36	5.2	Pouls régulier, rapide ; il remonte peu après
4.37	5.4	l'injection.
4.37 ½	8.4 à 9.4	Oscillations respiratoires.
4.38	8.4 à 9.4	
4.39	7.8 à 8.4	
4.40	6.4 à 7.4	
4.41	6.	Injection de 0,002.
4.41 ½	5.	Oscillations irrégulières, arythmie. Baisse
4.42	5.2	progressive.
4.43	3.6	
4.44	3 à 5	(Efforts respir. prob. convulsifs).
4.45	1.4	Mort.
—	0.4	0, pression initiale.

Il me paraît inutile d'insister longuement sur un fait qui est bien connu pour tous les poisons du groupe de la digitaline et qui a été si parfaitement étudié et analysé par M. François-Franck, dans des tracés admirables de netteté reproduits avec le plus grand soin dans le bel ouvrage de M. Potain[1].

Les tracés de M. François-Franck ont été obtenus avec les appareils de Marey avec introduction d'ampoules dans les cavités du cœur, tandis que mes recherches ont été faites avec le manomètre à mercure qui ne permet pas, d'après M. François-Franck d'obtenir avec autant de précision toutes les phases des modifications de la pression et des contractions du cœur.

M. François-Frank, dans son mémoire, cherche à démontrer que le cœur digitalinisé meurt chez le mammifère comme chez la grenouille en tétanos du ventricule, phénomène de courte durée suivi rapidement du relâchement de l'organe, en sorte que la phase tétanique échapperait souvent à l'observateur. Il compare la mort du cœur par la digitaline à la mort de cet organe à la suite de sa faradisation. Il inscrit graphiquement et parallèlement un graphique de la mort du cœur par la digitaline et un graphique de la mort de cet organe par sa faradisation et in-

[1] Potain. Clinique médicale de la Charité, Paris, 1894.

siste sur la parfaite similitude des deux tracés (voir page 736 fig. 99) la mort survenant pendant la phase systolique.

Ces tracés sont différents de ceux que l'on obtient dans le cas de mort du cœur dans la phase diastolique, en cas de la compression prolongée de la veine cave inférieure. (Voir page 732. fig. 97).

« Le cœur tué par la digitaline ou par un autre poison téta-
« nisant tel que la strophantine, dit M. François-Franck, (p. 749),
« subit, comme avec les fortes excitations directes du myocarde,
« un court accès de tétanos à secousses rapides, mais dissociées,
« suivi d'ondulations fibrillaires et de repos diastolique défini-
« tif... L'action de toutes les influences qui atténuent l'excita-
« bilité directe du myocarde (choral, cocaïne) rendent égale-
« ment le cœur beaucoup moins impressionnable à l'effet de la
« digitaline. »

La phase tétanique dont parle M. François-Franck est en tous cas très courte et passe inaperçue lorsque l'on ne se sert pas comme lui d'appareils à ampoules et que l'on use du manomètre à mercure qui n'est pas paraît-il assez sensible pour percevoir cette phase.

Aussi est-il généralement admis que chez les animaux à sang chaud les poisons du cœur paralysent cet organe qui après la mort est trouvé en diastole chez le mammifère, au lieu d'être en systole ventriculaire comme c'est le cas chez la grenouille.

Quand on a étudié la mort du cœur du mammifère intoxiqué par une forte dose de coronilline ou d'un autre poison du cœur, en observant *de visu* le cœur mis à nu pendant que l'on pratique la respiration artificielle, on peut, en maintenant l'organe entre deux doigts, suivre ses contractions et leurs modifications. Dans quelques expériences que j'ai faites en suivant cette méthode, j'ai pu observer que le cœur offre une phase de mouvements rapides et souvent désordonnés pendant laquelle les contractions sont énergiques, peut-être tétaniques. Cette phase est quelquefois suivie de ralentissement et d'arythmie, lorsque la dose toxique est moyenne. Quand la dose est forte les mouvements énergiques sont tout à coup remplacés par des contractions fibrillaires ; brusquement le cœur devient mou et flasque et se dilate. C'est alors qu'apparaissent les convulsions générales ultimes. Sans la méthode graphique adoptée par M. François-Franck, il est impossible d'admettre que le cœur meurt en

systole ventriculaire, tant le relâchement de l'organe est rapide, et paraît se faire en diastole.

Résumé et Conclusions

La coronilline doit être classée dans le groupe des poisons du cœur.

D'après mes expériences, la dose toxique par voie hypodermique et pour 100 grammes d'animal serait :

Pour la grenouille verte	de 0,001 à 0,0015	pr 100 gr.	d'animal
» » rousse	» 0,0005 à 0,0006	»	»
» le cochon d'Inde	» 0,0002	»	»
» le rat	au-dessus de 0,02	»	»

Cette dose est approximativement moitié moindre de celle que j'ai trouvée pour la digitaline de Homolle et Quevenne ; elle correspond à peu près à celle de la digitaline Nativelle.

La coronilline représenterait donc par injection hypodermique un poison du cœur énergique.

Les observations cliniques de MM. Spillmann et Haushalter, que j'ai citées fixent la dose efficace de la coronilline, administrée à l'homme par voie gastrique, à 0,20 à 0, 30 et jusqu'à 0,60 *pro die,* administrée en doses réfractées de 0,10 par dose.

On voit que cette dose comparée aux doses toxiques expérimentales paraît excessive. Cela provient selon toute vraisemblance du mode différent d'administration et de ce que la toxicité serait plus grande par voie hypodermique que par voie gastrique. MM. Spillmann et Haushalter font d'ailleurs déjà cette observation dans leur mémoire.

Extrait de la *Revue médicale de la Suisse romande*, 1896.

NOTE

SUR

LA PRÉSENCE DE LA SULFO-MÉTHÉMOGLOBINE

DANS

L'EMPOISONNEMENT PAR L'HYDROGÈNE SULFURÉ

Par le Dr Paul BINET
Privat-docent à l'Université de Genève.

Lorsqu'on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré à travers du sang, on voit ce liquide prendre rapidement une teinte foncée avec reflets verdâtres; si on l'examine au spectroscope, on aperçoit dans le rouge, à droite de C, une raie qui rappelle celle de la méthémoglobine, mais qui en diffère en ce qu'elle persiste dans le sang réoxydé après l emploi des agents réducteurs. Ces caractères ont été établis par Hoppe-Seyler [1] qui a désigné sous le nom de sulfo-méthémoglobine le pigment sanguin modifié par l'hydrogène sulfuré. Les sulfures alcalins produisent la même transformation, mais avec moins d'énergie. Après l'emploi de sulfhydrate d'ammoniaque qui est si souvent utilisé comme agent réducteur du sang, on peut constater avec une concentration suffisante la présence d'une très fine raie dans le rouge. De nouvelles recherches ont été faites sur la sulfo-méthémoglobine par Araki [2], mais elle n'a pas encore pu être isolée.

D'après les recherches de ces auteurs, la raie observée dans le rouge à l'examen spectroscopique est en réalité double; elle se compose de deux raies, rapprochées, réunies par une partie ombrée. La raie de droite est la plus foncée; elle disparaît si

[1] Hoppe-Seyler, *Zeitschr. Chem.* 1865. p. 514; *Med. chim. Untersuch.*, p 151 et Diakonow, ibid. p. 251.
[2] Araki. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1890. Bd. XIV, p. 412.

l'on ajoute au sang examiné une solution concentrée de soude et il ne subsiste alors que la raie la plus rapprochée de C.

Il est nécessaire pour obtenir ces raies que l'oxygène intervienne en même temps que l'hydrogène sulfuré, autrement ce gaz agit seulement comme réducteur et donne le spectre de l'hémoglobine réduite.

Les solutions de sulfo-méthémoglobine examinées en couche mince prennent une coloration verte; c'est à la présence de la sulfo-méthémoglobine dans le sang qu'est due la teinte verdâtre des cadavres et particulièrement celle de la peau de l'abdomen.

Ces solutions additionnées d'une grande quantité d'eau abandonnent un fin précipité vert clair qui se redissout, si l'on ajoute un peu de lessive de soude étendue.

Utchinsky[1] a évalué la quantité d'hydrogène sulfuré nécessaire pour produire la raie spéciale dans un temps donné, dans le sang examiné *in vitro*. Il a constaté que le temps nécessaire pour que la raie apparaisse est en relation étroite avec la quantité d'hydrogène sulfuré. Ainsi, la raie se montre déjà au bout de 15 à 20 secondes avec 2 milligr. H^2S ajouté à $^1/_2$ cent. cub. de sang étendu de 0 cc. de solution physiologique de chlorure de sodium, tandis que ce n'est qu'au bout de 8 à 9 minutes qu'on peut la constater en ne faisant passer que 0,2 milligr. H^2S dans la même solution. En présence d'un excès de H^2S, la solution sanguine se trouble, les raies deviennent confuses et bientôt le liquide s'altère complètement en laissant précipiter du soufre et de l'albumine (Hoppe-Seyler).

L'action exercée par l'hydrogène sulfuré sur le sang examiné *in vitro* est donc facile à constater; la conséquence qui paraît au premier abord s'en dégager est que la même altération doit être subie par le sang vivant et pourrait être considérée comme la cause de la mort dans les cas d'empoisonnement. Telle était l'opinion des anciens auteurs qui regardaient l'hydrogène sulfuré comme un poison asphyxique agissant d'une part comme gaz irrespirable et de l'autre comme toxique du sang dont il déplace l'oxygène tout en le rendant inapte à fixer celui-ci de nouveau. Kaufmann et Rosenthal[2] défendent encore dans leur monographie cette manière de voir.

[1] Utchinsky. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1893, Bd. XVII, p. 220.
[2] Kaufmann et Rosenthal. *Reichert u. Dubois Reymond's Archiv.* 1865, p. 659.

Toutefois, on a fait remarquer que la quantité d'hydrogène sulfuré suffisante pour donner la mort est hors de proportion avec la masse de sang qu'il faudrait altérer pour produire l'asphyxie. Il tue lors même qu'on le fait inhaler avec une forte proportion d'oxygène. Enfin, les grenouilles dont le sang a été remplacé par une solution physiologique de chlorure de sodium périssent rapidement en présence de l'hydrogène sulfuré (Lewisson)[1]. Claude Bernard déjà avait montré que l'on peut introduire dans le sang veineux d'un chien d'assez fortes proportions de l'agent toxique sans amener d'accidents, pourvu que l'injection soit très lente.

Cette expérience montre que le sang circulant dans les vaisseau est moins facilement altéré par l'hydrogène sulfuré; il faut tenir compte de l'oxydation et de l'élimination. Celle-ci se fait surtout par les poumons[2]; elle est faible et de très courte durée.

On a reconnu d'autre part que chez les mammifères la mort survient le plus souvent avant toute altération appréciable du sang. Hoppe-Seyler a signalé déjà le fait dans son mémoire. Ce n'est donc pas l'asphyxie qui dans la majorité des cas doit être invoquée comme cause de la mort, mais bien plutôt une action spéciale du toxique sur le système nerveux (Pohl)[3]. Cependant, quand le gaz a été introduit par la respiration, il faut faire intervenir parfois les troubles mécaniques résultant de la production d'un œdème pulmonaire (Lehmann)[3]. Une fois introduit dans la circulation, l'hydrogène sulfuré passe dans le sérum à l'état de sulfures alcalins et son action se confond alors avec celle de ces corps (Pohl); une faible partie se dissocie pour s'éliminer à l'état gazeux, la plus grande s'oxyde peu à peu et se transforme en sulfates qui s'échappent par les urines (Diakonow)[4].

La plupart des auteurs sont donc actuellement d'accord pour reléguer à l'arrière-plan les altérations du sang dans le tableau de l'intoxication par l'hydrogène sulfuré. En ce qui concerne plus particulièrement la raie de la sulfo-méthémoglo-

[1] Lewisson. *Archiv. f. path. Anat.* XXXVI. 15.
[2] Consulter: P. Binet, Élimination des substances médicamenteuses dans l'air expiré. *Revue méd. dela Suisse rom.* 1893, p. 334.
[3] Pohl. *Arch. f. experiment. Path. u. Pharm.* 1886. Bd. XXII, p. 1.
[3] Lehmann. *Arch. f. Hygiene.* Bd. XIV. 1892, p. 135.
[4] Diakonow, loc. cit.

bine, ils reconnaissent qu'elle est rarement observée chez les mammifères [1]. D'après Utchinsky [2], qui s'est particulièrement occupé de cette question, le sang des grenouilles empoisonnées par H^2S présente constamment cette raie, mais dans le sang des mammifères sa présence est tout à fait exceptionnelle. Toutefois dans quelques cas où elle était à peine visible immédiatement après la mort, elle s'est montrée plus accusée lorsque le sang avait séjourné quelque temps dans les vaisseaux avant l'examen.

Nous avons fait quelques expériences sur cette question encore controversée de la présence de la raie de la sulfo-méthémoglobine dans l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré.

Nous avons reconnu la présence habituelle de la raie chez les grenouilles qui grâce à la lenteur de la mort et à la tolérance relative du système nerveux offrent des conditions favorables à l'absorption de hautes doses du gaz toxique et à l'altération du sang. Le changement est assez prononcé pour modifier l'aspect de l'animal qui prend une couleur noirâtre et présente bientôt un état d'inertie complète.

Chez les mammifères, tantôt la raie existe d'une façon très apparente, tantôt elle fait absolument défaut. Et d'abord il est important de rappeler que pour constater aisément cette raie, il faut, comme pour la recherche de la méthémoglobine, examiner le sang sous une épaisseur ou une concentration telles que tout le spectre soit obscurci jusqu'au commencement du rouge-orangé. Avec une solution diluée ou en couche mince, telle qu'on l'emploie pour l'étude des raies normales du sang, on risquerait certainement de méconnaître l'existence d'une raie pathologique dans le rouge. C'est peut-être une des raisons pour lesquelles la raie de la sulfo-méthémoglobine a été considérée comme si rare chez les mammifères.

Mais enfin, même avec l'examen le plus minutieux, cette raie manque souvent. Quelle est la condition expérimentale qui peut être invoquée pour expliquer sa présence ou son absence ?

Il faut d'abord tenir compte avec Utchinsky du temps qui s'écoule entre l'examen et la mort; le séjour dans les vaisseaux peut favoriser l'apparition de la raie ou tout au moins la renfor-

[1] Hermann. *Lehrb. der experim. Toxicol.* 1874, p. 126.
[2] Loc. cit.

cer quand elle est très faible. Mais c'est une condition accessoire; la raie manque souvent même dans les autopsies tardives et par contre on peut la rencontrer très accusée malgré un examen immédiat ou peu différé.

Nous pensons, d'après nos expériences, que *la condition principale qui permet à la raie de la sulfo-méthémoglobine d'apparaître dans le sang des mammifères est la pénétration dans l'économie d'une dose massive du gaz toxique.* En effet, c'est avec les intoxications rapides, dans une atmosphère chargée de gaz, que l'on observe le plus constamment l'altération du sang. Celle-ci manque au contraire quand l'intoxication a été lente, progressive, telle qu'est réalisée, par exemple, si l'on place l'animal dans une atmosphère ne contenant qu'une faible proportion d'hydrogène sulfuré. Elle a fait également défaut dans les cas où l'animal incomplètement atteint a dû être replongé à plusieurs reprises dans l'atmosphère toxique pour obtenir la mort. Chez les grenouilles, il n'en est pas de même; la raie est obtenue que l'intoxication soit lente ou rapide et quoique la mort soit toujours relativement tardive. La raison en est sans doute dans les conditions plus favorables à l'absorption du gaz et à l'imprégnation générale de l'organisme.

Exp. I. — Grenouilles rousses.

Intoxication rapide dans une atmosphère fortement chargée d'hydrogène sulfuré. Le sang présente la raie de la sulfo-méthémoglobine.

Grenouille N° 1. — 18 *décembre* 1895. — On abandonne l'animal pendant un quart d'heure dans un flacon hermétiquement bouché et rempli de gaz sulfhydrique. Très rapidement la grenouille s'affaiblit, devient inerte et prend une teinte noirâtre.

Quand on la retire elle est complètement inerte et répond à peine aux excitations reflexes. On l'ouvre immédiatement; le cœur bat encore, mais très lentement.

On recueille le sang par incision du cœur; il est noirâtre et présente au spectroscope une forte raie dans le rouge. Celle-ci se voit encore vivement dans le sang assez dilué pour laisser apparaître les deux raies normales de l'oxyhémoglobine; elle persiste dans le sang réduit et après réoxydation.

Elle présente donc les caractères de la raie de la sulfo-méthémoglobine.

Grenouille N° 2. — 19 *décembre* 1896. — Même expérience, seulement l'animal n'est ouvert que le lendemain, après la mort du cœur qui s'est arrêté en systole. Le sang noirâtre offre au spectroscope une forte raie de sulfo-méthémoglobine dans le rouge.

Exp. II. — Grenouille rousse.

Intoxication lente par H^2S. Raie de la sulfo-méthémoglobine dans le sang.

22 *janvier* 1896. — 4 h. 45. On place l'animal dans une atmosphère confinée (grand bocal fermé) dans lequel on introduit bulle à bulle de l'hydrogène sulfuré, de façon à réaliser une proportion pas trop élevée de gaz toxique.

5 h. L'animal respire et paraît peu impressionné. On introduit encore quelques bulles de H^2S.

5 h. 30. Animal affaibli, se retourne avec peine. On le sort de son bocal et on la lave. On le laisse à l'air libre.

5 h. 45. Même état. L'animal se meut avec difficulté; les muscles répondent bien au courant faradique. Il peut encore exécuter quelques sauts. On l'ouvre, le cœur bat normalement.

On incise le cœur et on recueille le sang qui s'en échappe. Ce sang présente une teinte noirâtre. Etendu d'eau, il offre au spectroscope une forte raie de sulfo-méthémoglobine, qui est assez intense pour rester très nette dans le sang assez dilué pour laisser voir les deux raies de l'oxyhémoglobine. Elle persiste dans le sang réduit à côté de la raie unique de l'hémoglobine et se retrouve dans le sang réoxydé. (Contrairement à la raie de la méthémoglobine qui disparaîtrait dans ces conditions).

Exp. III. — Rats.

Intoxication rapide par une dose massive de H^2S. Le sang présente la raie de la sulfo-méthémoglobine.

Rat N° 1. — 19 *décembre* 1895. — L'animal est placé dans un bocal où l'on fait arriver du gaz sulfhydrique en grande abondance. Il meurt en quelques secondes avec des convulsions.

On le retire immédiatement et on l'ouvre quatre à cinq minutes environ après sa mort.

Le sang recueilli par incision du cœur présente une teinte noirâtre. Au spectroscope, on trouve une forte raie de sulfo-méthémoglobine dans le rouge.

Rat N° 2. — 20 *décembre* 1895. — Même expérience avec le même résultat. Le sang examiné quatre à cinq minutes après la mort présente au spectroscope une forte raie de sulfo-méthémoglobine.

Exp. IV. — Rats.

Intoxication dans une athmosphère faiblement chargée de H^2S. Pas de raie de sulfo méthémoglobine dans le sang.

Rat N° 1. — 20 *décembre* 1895. — L'animal est plongé dans un bocal où l'on fait arriver lentement, bulle à bulle, du gaz sulfhydrique. On arrête le courant gazeux dès que se manifestent des signes d'intoxication. La mort arrive alors en quelques secondes, au milieu de convulsions violentes. On retire l'animal qui présente des contractions fibrillaires généralisées dans les muscles ; on l'ouvre séance tenante pour recueillir et

examiner le sang. Au spectroscope on ne trouve pas trace de raie dans le rouge, même sous forte épaisseur et avec une concentration suffisante pour obscurcir tout le spectre jusqu'à l'orangé.

Rat N° 2. — Même expérience avec intoxication plus lente et autopsie plus tardive. Quand l'animal paraît intoxiqué, on le sort du bocal, mais il se ranime peu à peu à l'air. On le replace alors dans le bocal jusqu'à ce que la mort soit définitive en augmentant légèrement la quantité de gaz toxique qui reste néanmoins toujours en proportion très modérée. On le retire alors du bocal et on ne pratique l'autopsie qu'une dizaine de minutes après. Le sang ne présente pas de raie de sulfo-méthémoglobine dans le rouge.

Exp. V. — Cobaye (250 gr.).

Intoxication rapide dans une athmosphère fortement chargée de H^2S. Raie de sulfo-méthémoglobine dans le sang.

21 *décembre* 1895. — On introduit l'animal dans un bocal où l'on fait passer une forte quantité de gaz sulfhydrique. Il meurt rapidement avec quelques convulsions. On le retire immédiatement et l'on pratique l'autopsie quatre à cinq minutes après.

Le sang recueilli par incision du cœur présente une couleur brunâtre avec reflet verdâtre. L'examen au spectroscope montre une forte raie de sulfo-méthémoglobine dans le rouge. Elle est encore très nette lorque le sang est assez dilué pour laisser apparaître les deux raies habituelles de l'oxyhémoglobine; elle persiste dans le sang réduit et réoxydé.

Exp. VI. — Cobaye (340 gr.).

Intoxication lente dans une athmosphère faiblement chargée de H^2S. Pas de raie de sulfo-méthémoglobine.

20 *janvier* 1896. — L'animal est plongé pendant quelques minutes dans une athmosphère faiblement chargée d'acide sulfhydrique.

Il pousse quelques cris, présente quelques convulsions, puis reste inerte avec une respiration ralentie à type agonique. On le met alors à l'air; peu à peu il se remet et se redresse sur les pattes, On le replonge alors dans l'atmosphère faiblement chargée de H^2S; les phénomènes se produisent; on le retire et on le laisse encore se rétablir. Puis on le replace pour la troisième fois dans l'atmosphère faiblement chargée de H^2S où on le laisse pendant plusieurs minutes jusqu'à ce que tout mouvement respiratoire ait cessé.

L'autopsie est pratiquée environ cinq minutes après. Le sang retiré du cœur présente une teinte foncée, asphyxique, mais il se réoxyde aisément à l'air. Au spectroscope, même sous forte concentration et avec la fente retrécie au maximum, on ne constate pas trace de raie dans le rouge.

Les poumons présentent un fort œdème. A la coupe, il s'en échappe à la pression une mousse rosée abondante. Il y a également un peu de mousse rosée dans les narines. On écrase les poumons avec un peu d'eau;

le liquide sanglant examiné au spectroscope ne présente pas de raie spéciale dans le rouge.

Exp. VII. — Lapins.

Injections rectales de solution aqueuse saturée de H^2S. Raie dans un cas, son absence dans l'autre.

Deux lapins ont succombé à la suite d'injections rectales de solution aqueuse saturée de H^2S, faites dans le but de constater l'élimination pulmonaire, telle qu'elle a été décrite dans le mémoire que j'ai publié sur ce sujet. (*Rev. méd. Suisse rom.*, 1893).

Le *premier lapin* (17 février 1893) est le sujet de l'Exp. I de ce mémoire. Il présente des convulsions répétées, tombe dans le coma et succombe bientôt malgré la tentative de respiration artificielle. A l'autopsie on trouve le sang noir, asphyxique, mais se réoxydant aisément à l'air; au spectroscope, on n'aperçoit pas de raie dans le rouge, même avec une forte concentration.

Le *second lapin* (18 décembre 1895) a été soumis à la même expérience. Il meurt également dans le coma après avoir présenté des convulsions. Toutefois la mort a été plus rapide que pour le premier, et la quantité introduite dans le rectum plus considérable. L'animal est laissé au frais; on ne pratique l'autopsie que le lendemain. Au spectroscope, le sang présente dans le rouge une forte raie de sulfo-méthémoglobine.

Il y a donc chez ce lapin trois conditions favorables à l'altération du sang: dose plus massive, mort plus rapide, autopsie plus tardive.

TABLE DES MATIÈRES

P. Binet. Recherches sur les variations de quelques pigments urinaires..... 1
J.-L. Prevost. De l'absorption de la graisse dans les sacs lymphatiques de la grenouille et de la tortue. Formation consécutive d'embolies graisseuses..... 45
P. Binet. Recherches sur l'élimination de quelques substances médicamenteuses par la muqueuse stomacale..... 73
J.-L. Prevost. Nouveaux essais pharmacologiques sur quelques préparations de la pharmacopée helvétique. Édition III..... 112
D. Gourfein. Recherches physiologiques et chimiques sur une substance toxique extraite des capsules surrénales..... 128
P. Binet. Toxicologie comparée des phénols..... 143
J.-L. Prevost. Etude pharmacologique sur la coronilline..... 221
P. Binet. Note sur la présence de la sulfo-méthémoglobine dans l'empoisonnement par l'hydrogène sulfuré..... 242